

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
27. Oktober 2005 (27.10.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/100343 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 401/14**,
471/10, 513/04, 453/04, 401/04, 451/04, 471/04, 495/04,
487/08, A61K 31/4545, A61P 25/06

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/003741

(22) Internationales Anmeldedatum:

9. April 2005 (09.04.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2004 018 795.9 15. April 2004 (15.04.2004) DE

(71) Anmelder (nur für AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE, BF, BG, BJ, BR, BW, BY, BZ, CA, CF, CG, CH, CI, CM, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, FR, GA, GB, GD, GE, GH, GM, GN, GQ, GR, GW, HR, HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MC, MD, MG, MK, ML, MN, MR, MW, MX, MZ, NA, NE, NI, NL, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK): **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim (DE).

(71) Anmelder (nur für DE): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **MUELLER, Stephan Georg** [DE/DE]; Maelzerstrasse 13, 88447 Warthausen (DE). **RUDOLF, Klaus** [DE/DE]; Oeschweg 11, 88447 Warthausen (DE). **LUSTENBERGER, Philipp** [CH/DE];

Maelzerstrasse 8, 88447 Warthausen (DE). **STENKAMP, Dirk** [DE/DE]; Bonifaz-Locher-Weg 8, 88400 Biberach (DE). **ARNDT, Kirsten** [DE/DE]; Vorarlberger Strasse 51, 88400 Biberach (DE). **DOODS, Henri** [NL/DE]; Freiherr-von-Koenig-Str. 6, 88447 Warthausen (DE). **SCHAENZLE, Gerhard** [DE/DE]; Sophie von La Roche Weg 10, 88400 Biberach-Mettenberg (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

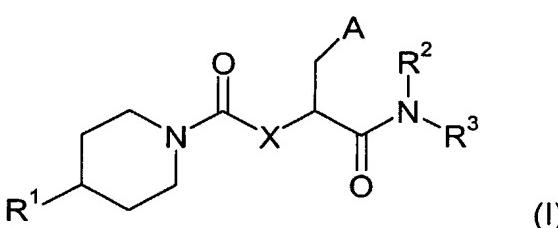
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SELECTED CGRP ANTAGONISTS, METHOD FOR PRODUCING THE SAME AND THE USE THEREOF AS DRUGS

(54) Bezeichnung: AUSGEWÄHLTE CGRP-ANTAGONISTEN, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG SOWIE DEREN VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL



(57) Abstract: The invention relates to the CGRP antagonists of general formula (I), wherein A, X and R¹ to R³ are defined as in claim 1. The invention also relates to the tautomers, diastereomers, enantiomers, hydrates, mixtures and salts thereof and to the hydrates of said salts, especially their physiologically acceptable salts with inorganic or organic acids, to drugs comprising said compounds, to their use and to a method for producing the same.

(57) Zusammenfassung: Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel (I) in der A, X und R¹ bis R³ wie in Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere,

deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

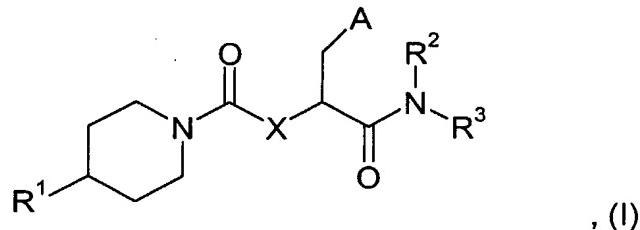
WO 2005/100343 A1



Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

**Ausgewählte CGRP-Antagonisten, Verfahren zu deren Herstellung
sowie deren Verwendung als Arzneimittel**

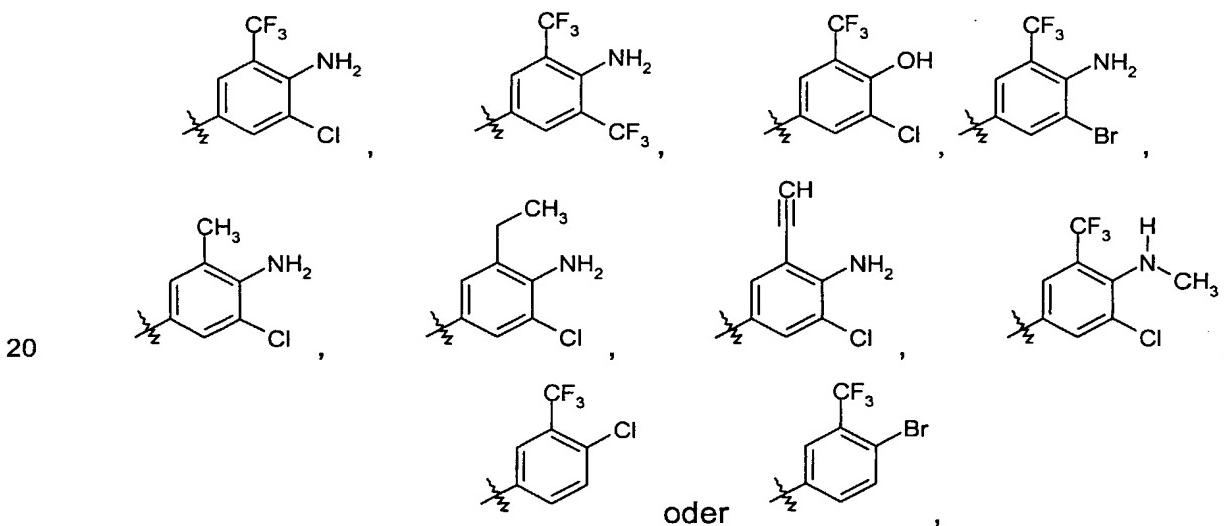
Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel
5 $\text{R}^1-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}(\text{C}(=\text{O})\text{X}-\text{C}(\text{A})-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^2)\text{R}^3)$



deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren
10 Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physio-
logisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, diese
Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer
Herstellung.

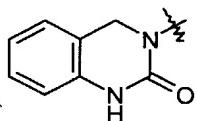
15 In der obigen allgemeinen Formel (I) bedeuten

A einen Rest der Formel



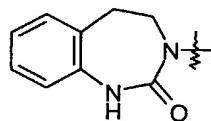
X ein Sauerstoffatom, eine Methylen- oder NH-Gruppe,

R¹ einen Rest der Formel



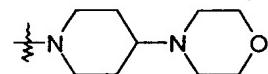
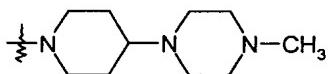
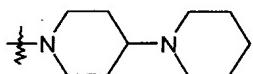
5

oder

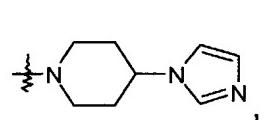
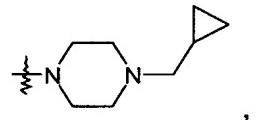
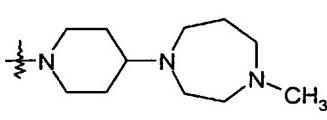
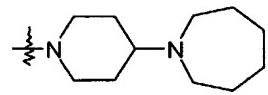
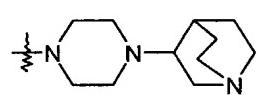
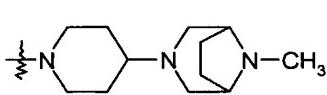
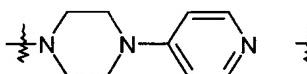
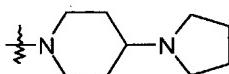
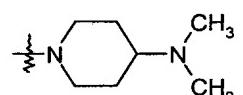
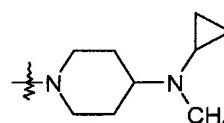
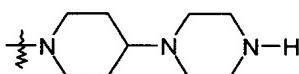
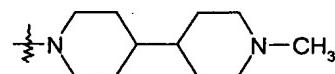
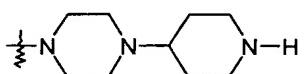
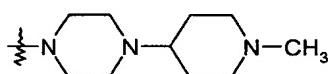


und

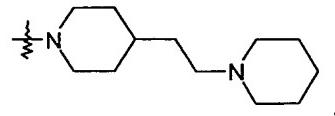
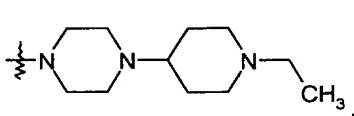
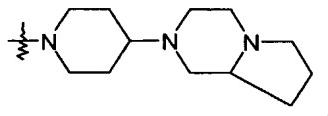
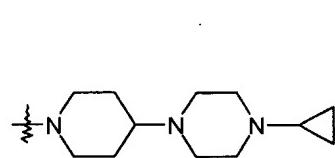
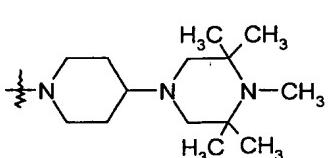
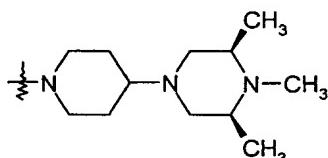
-NR²R³ einen Rest der Formel

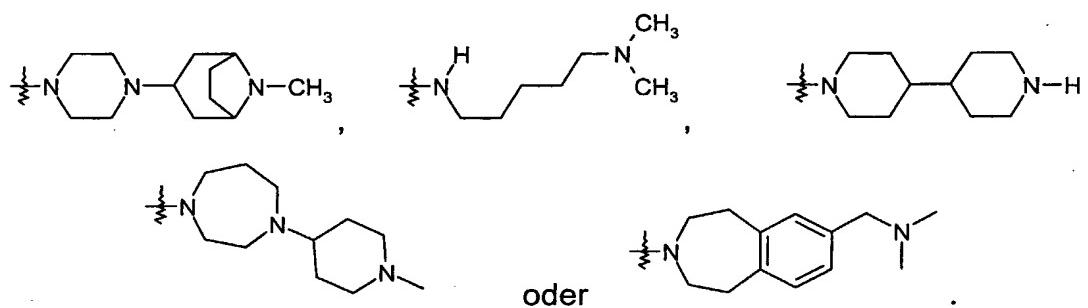


10

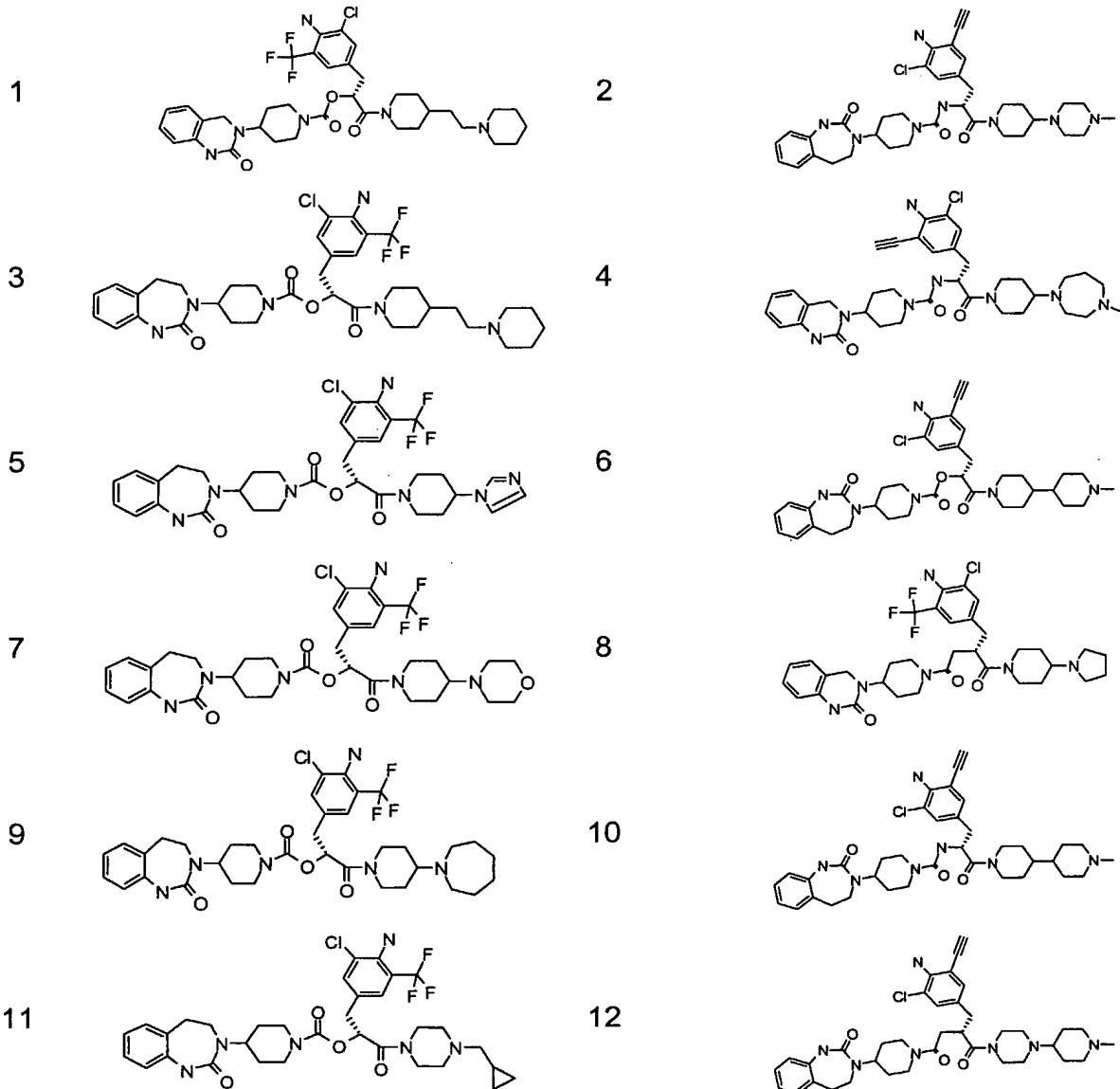


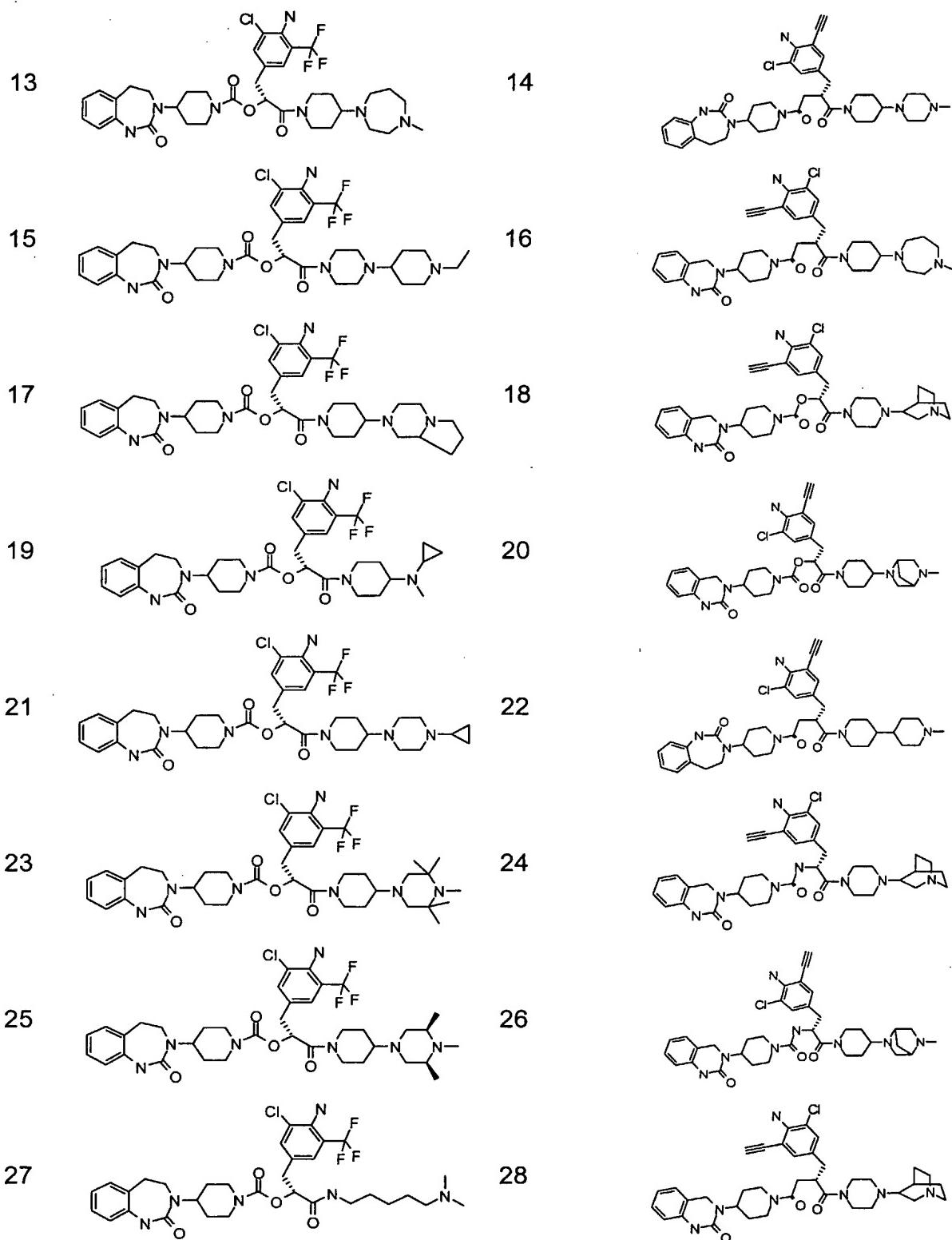
15

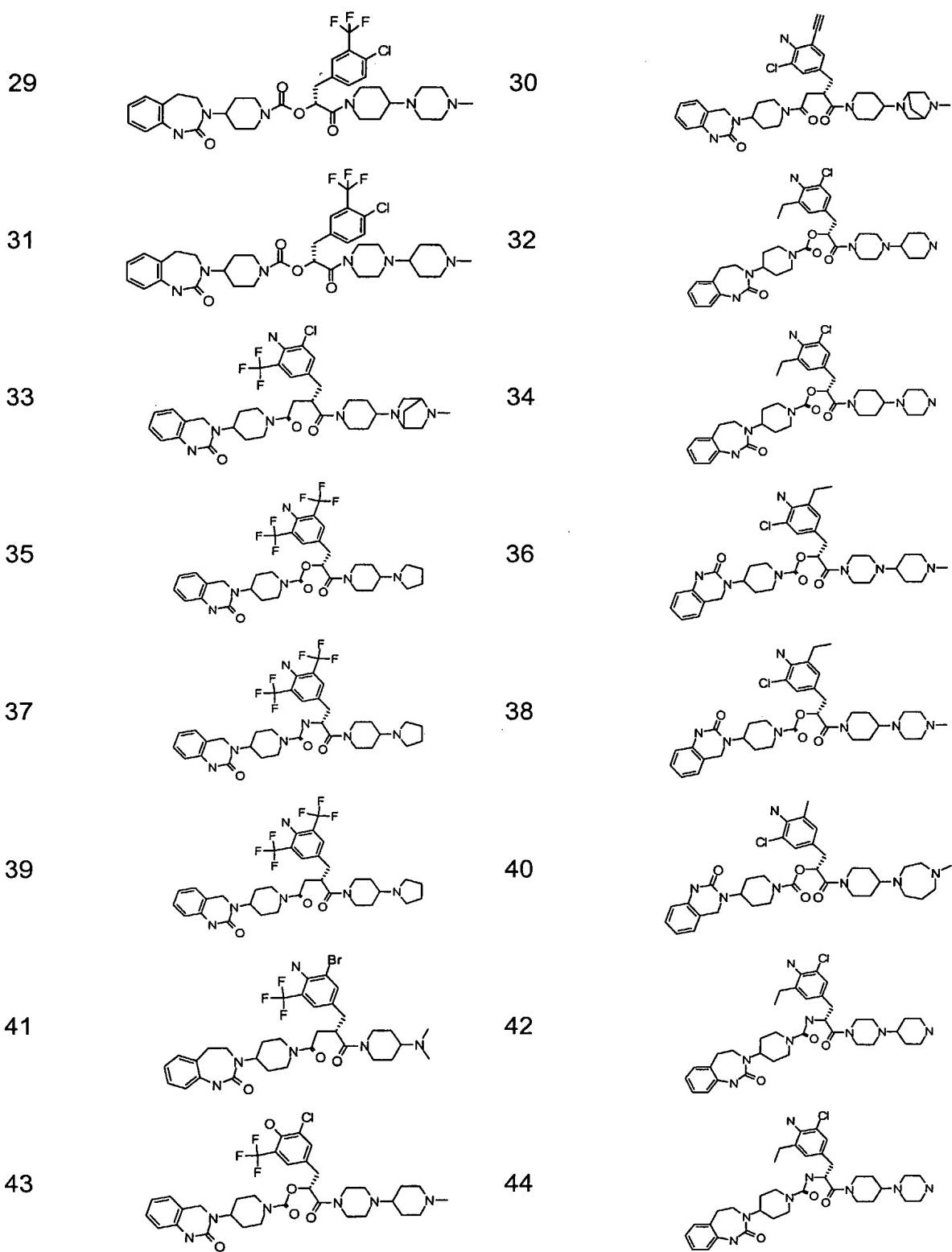


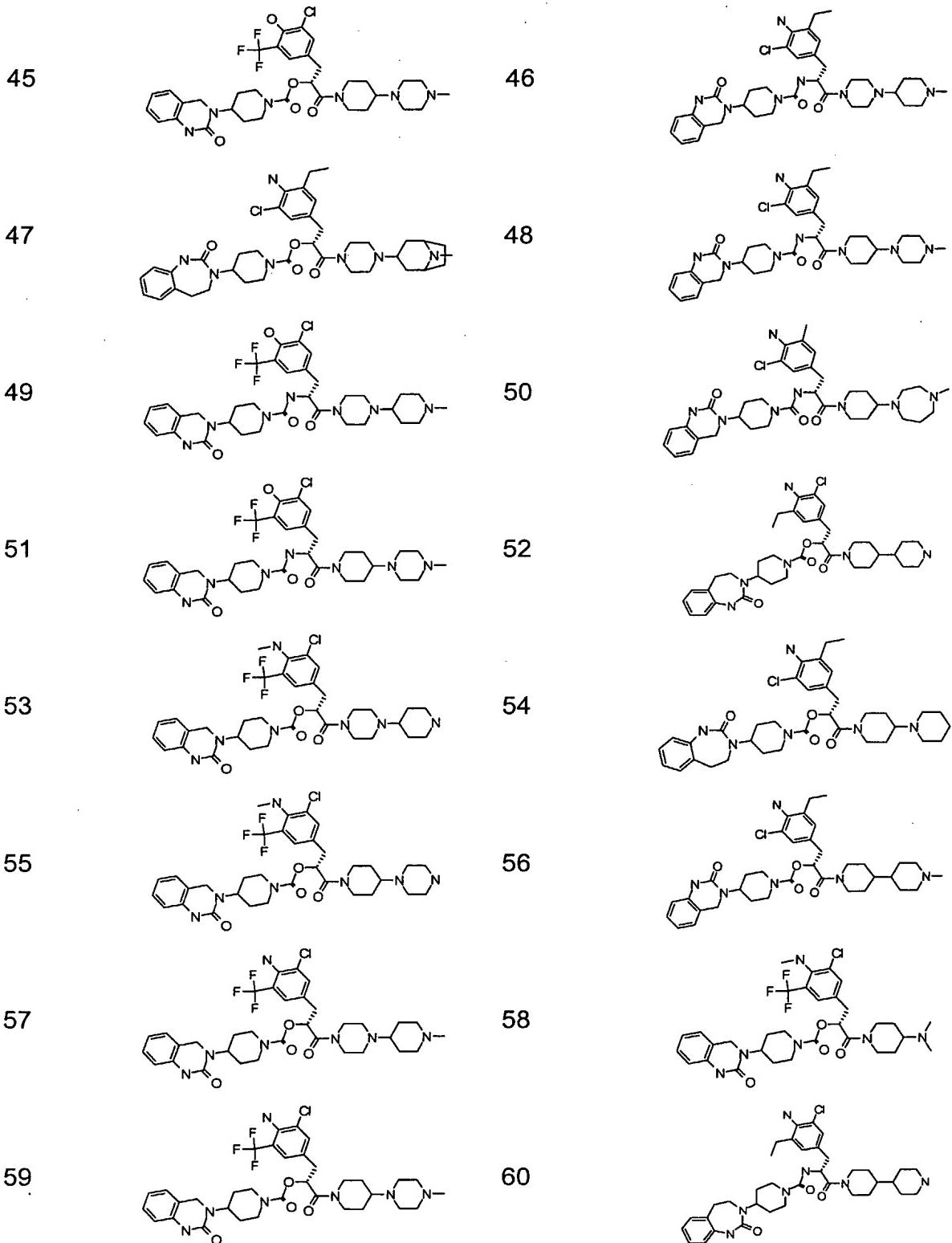


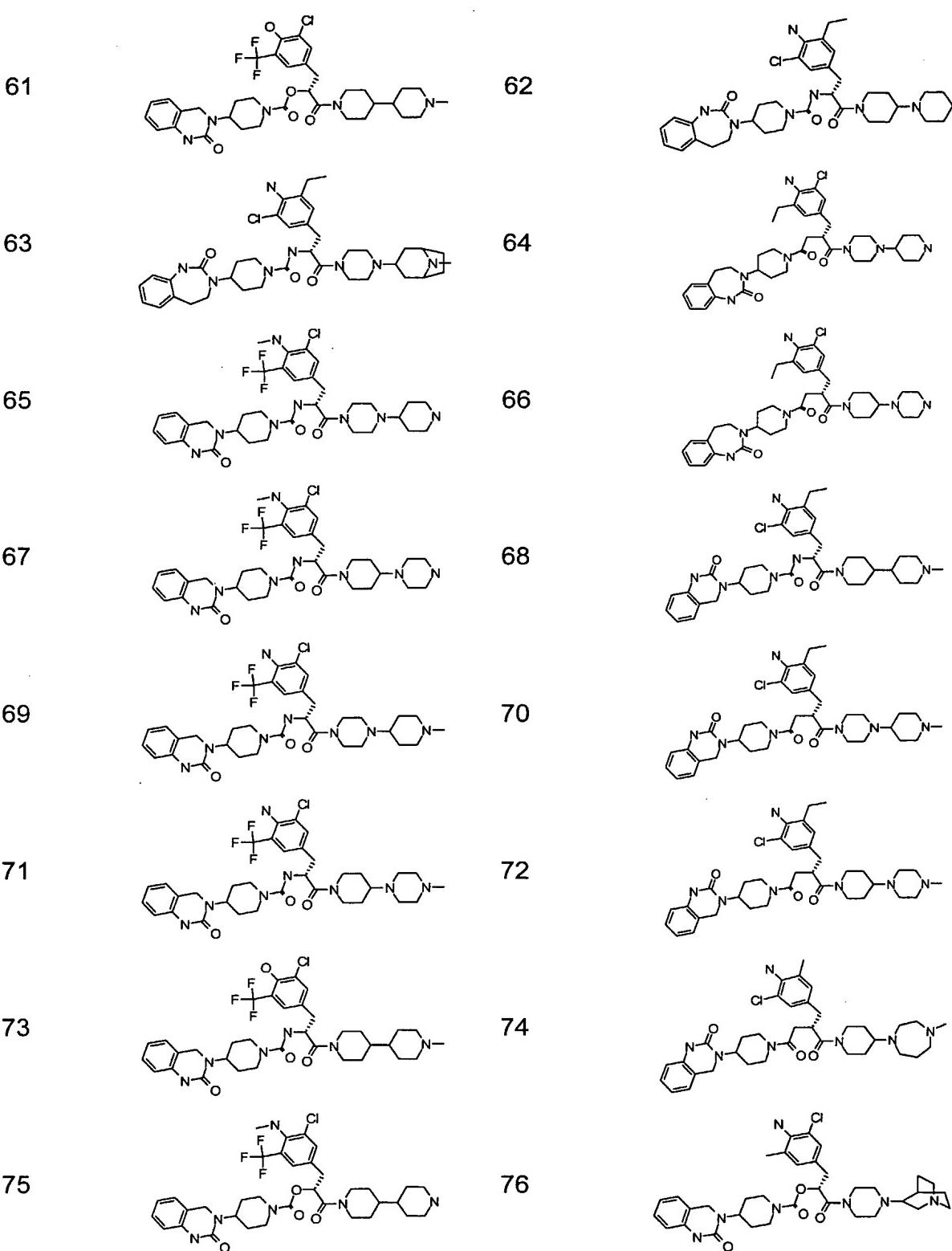
Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I) sind
5 beispielsweise folgende:

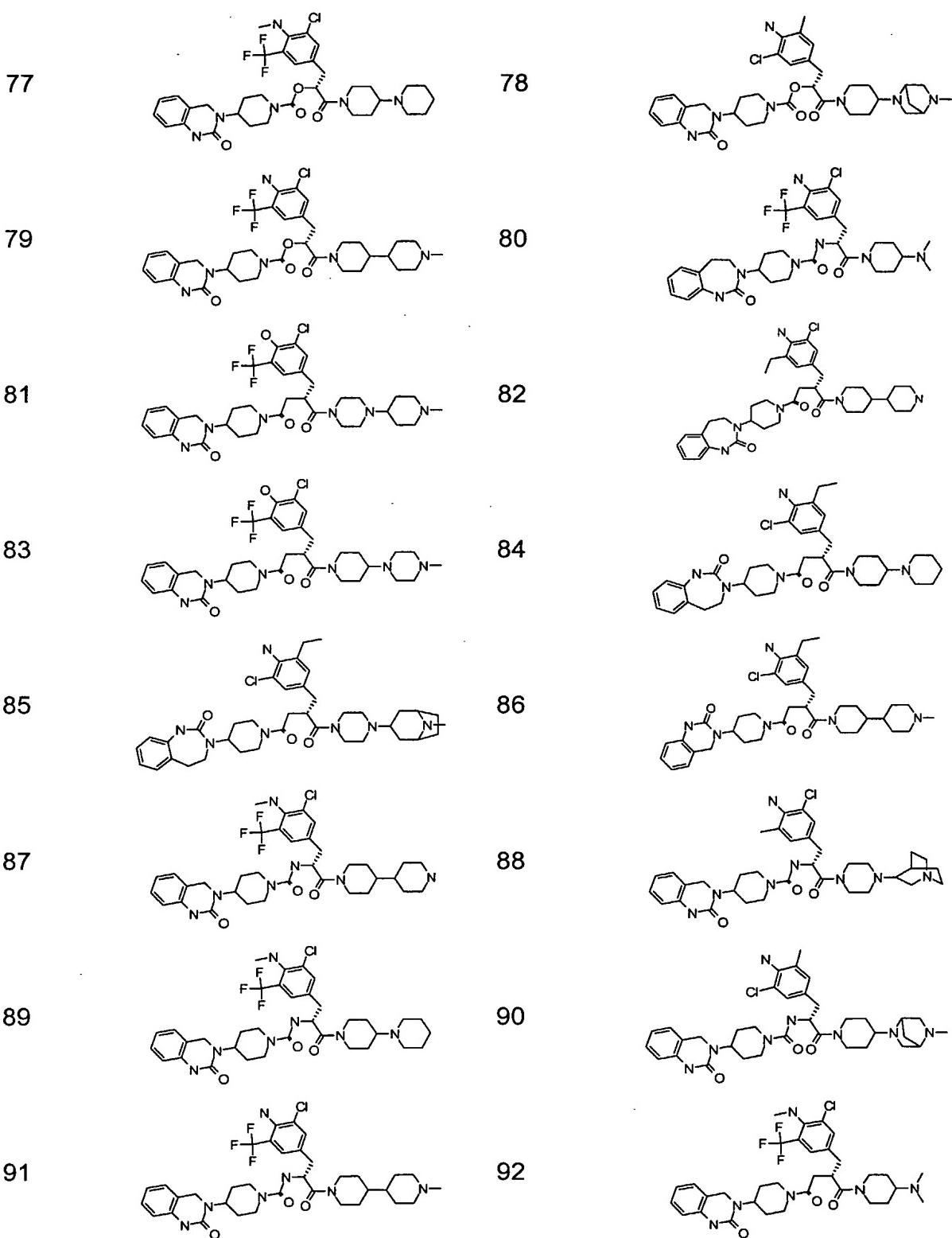


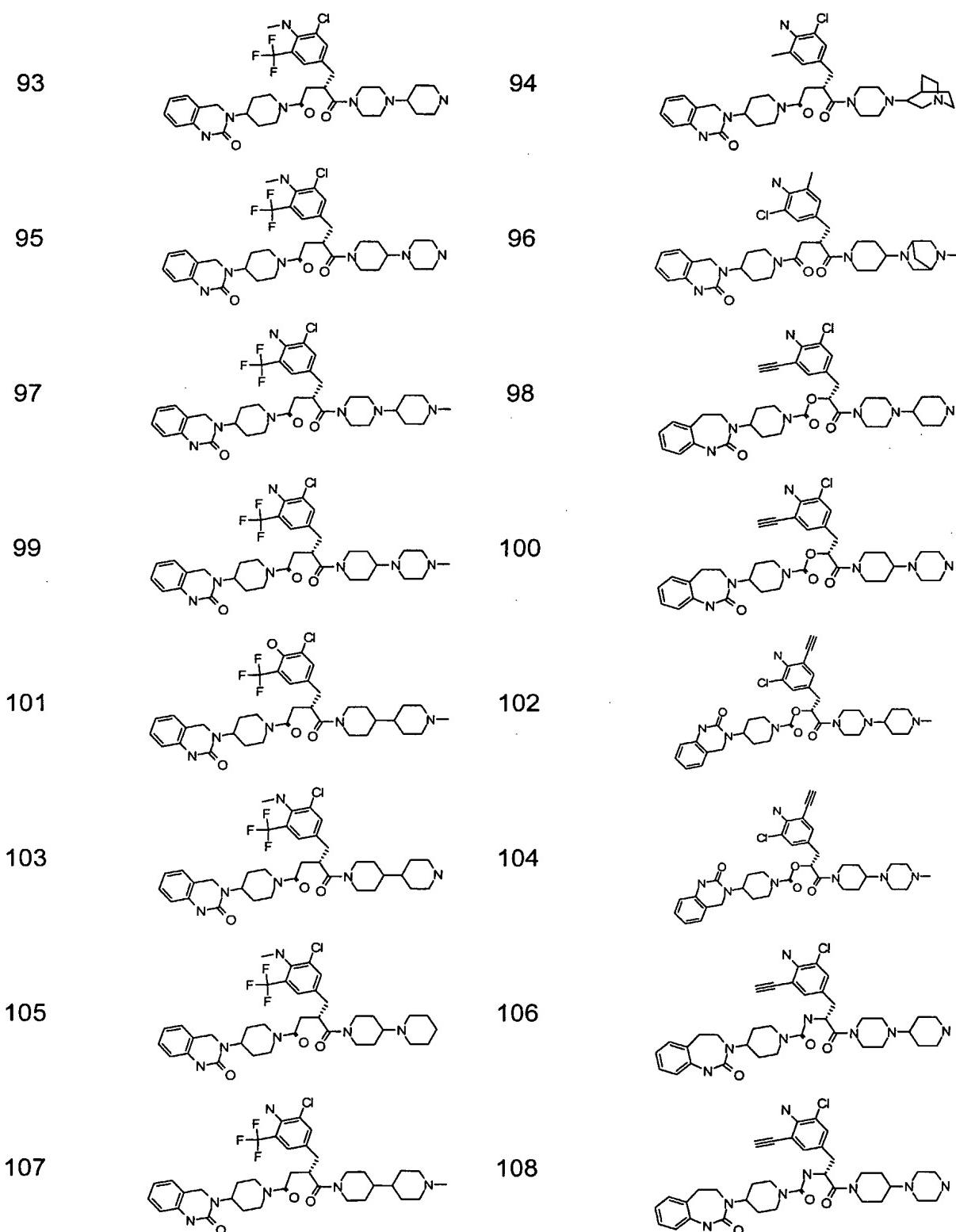


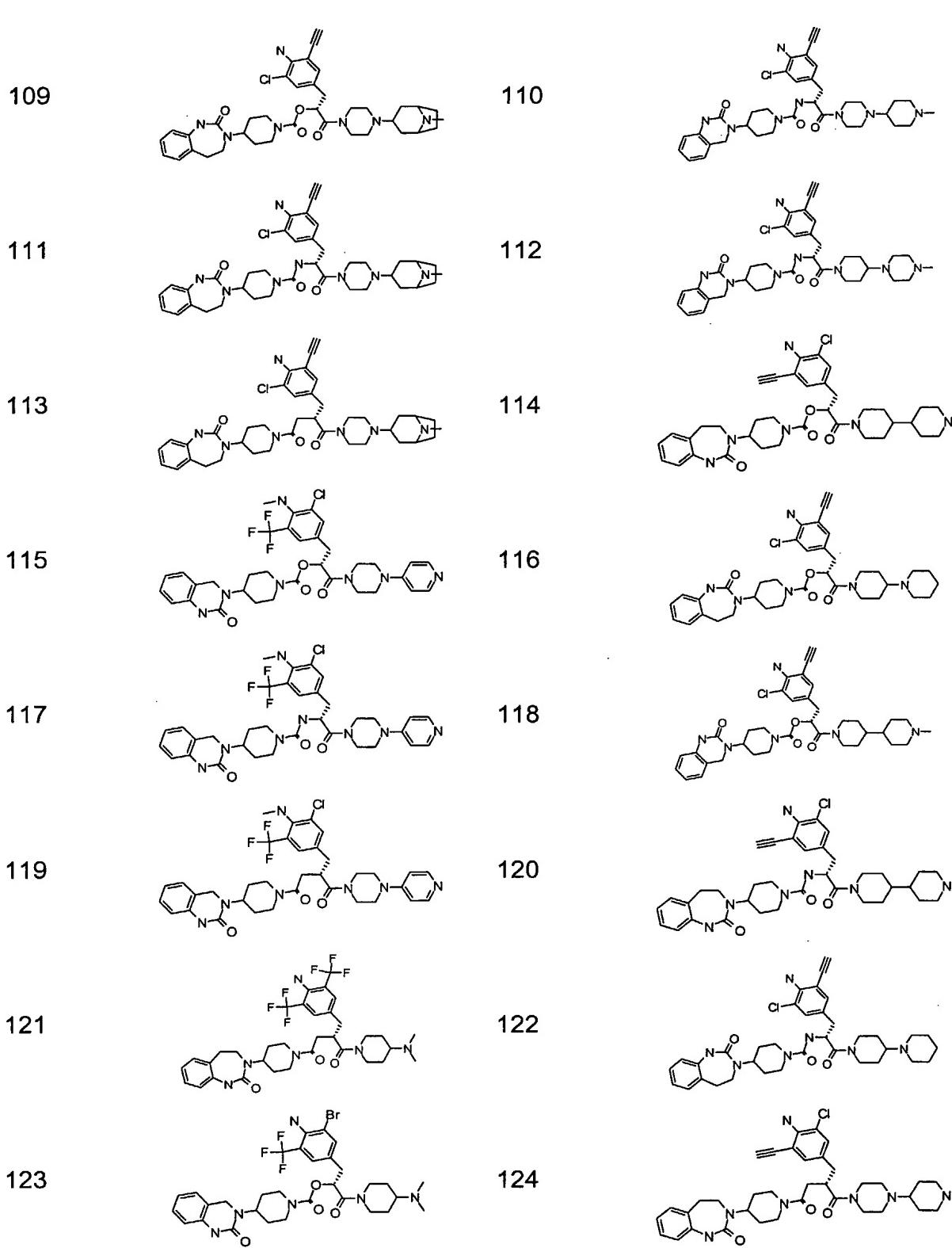


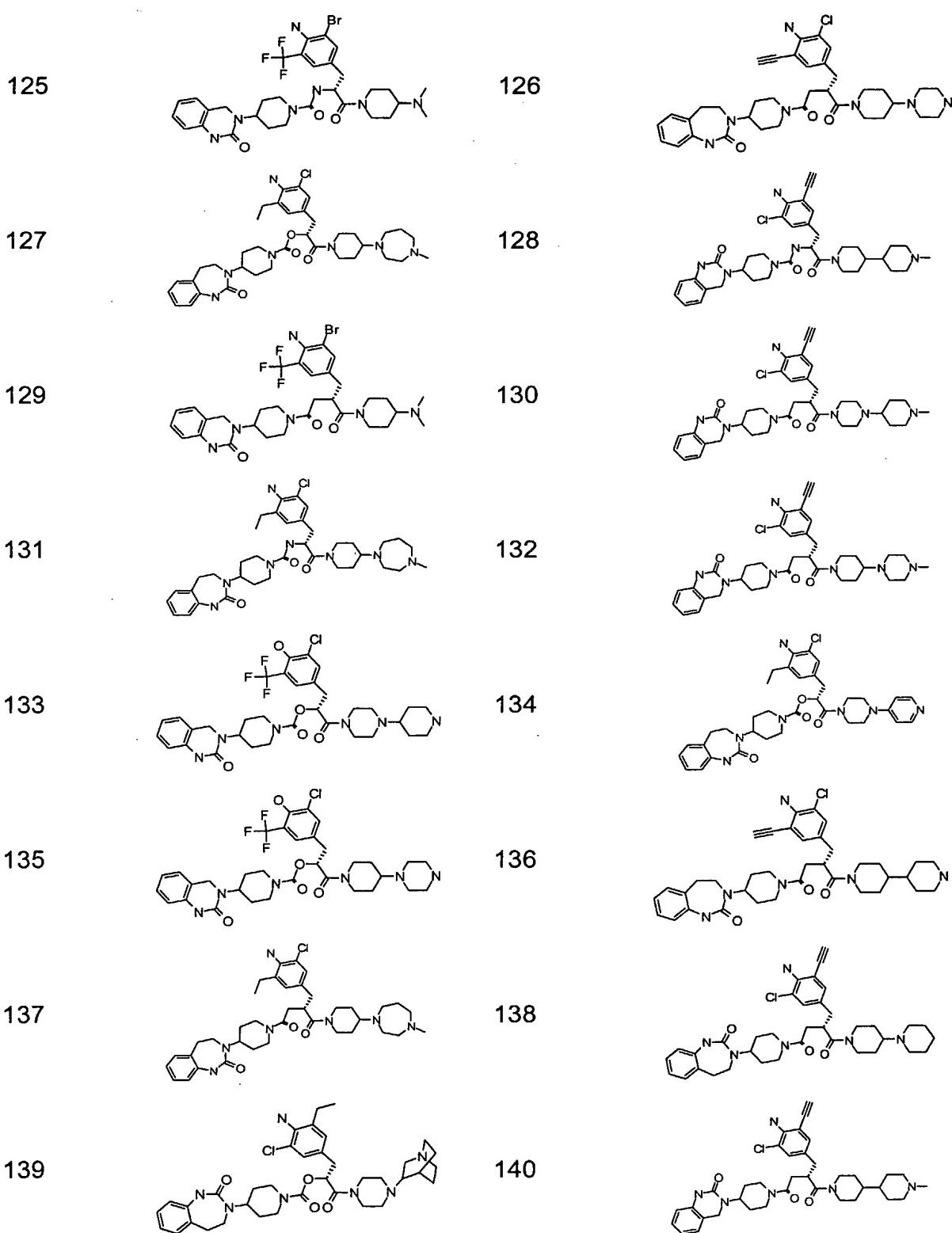


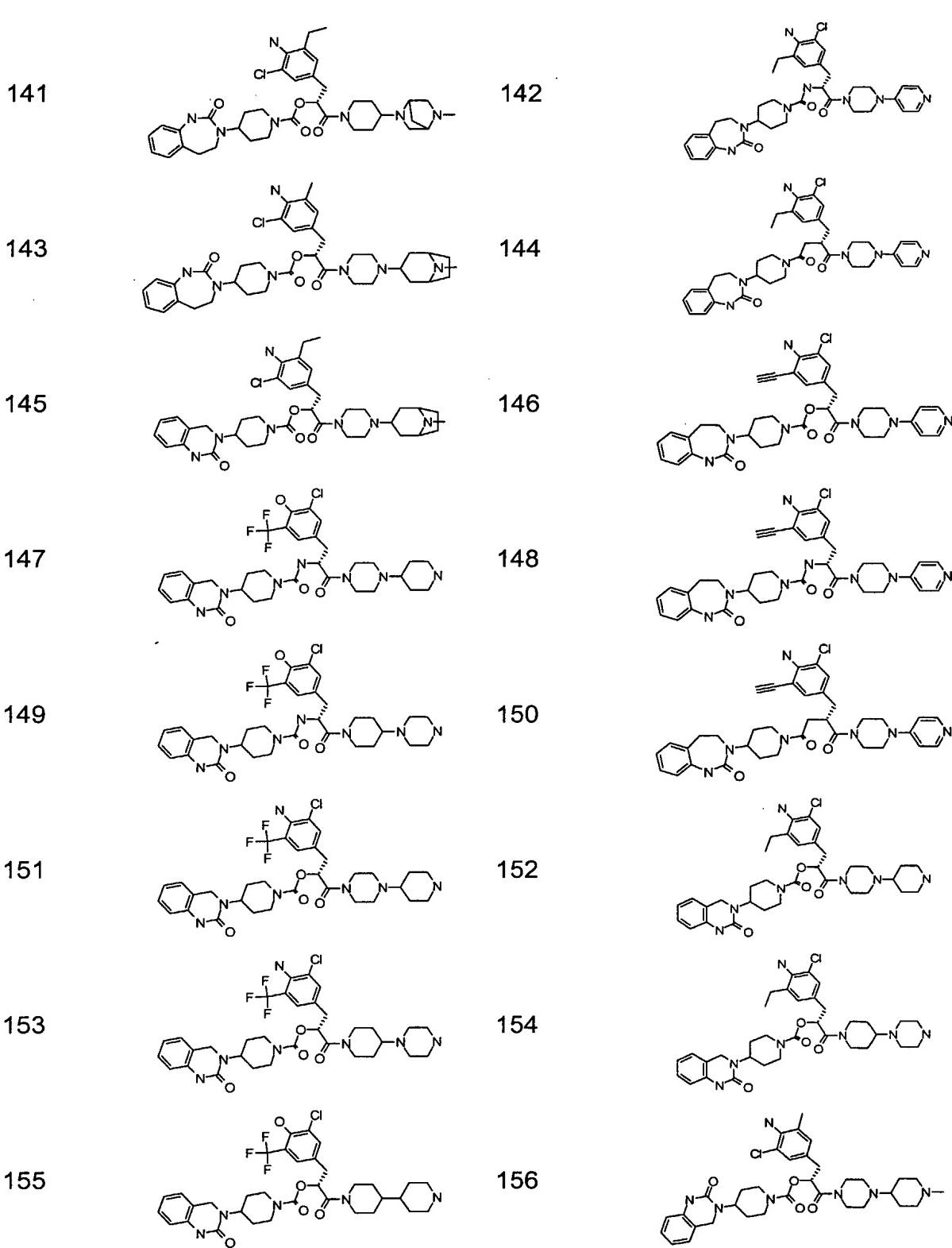


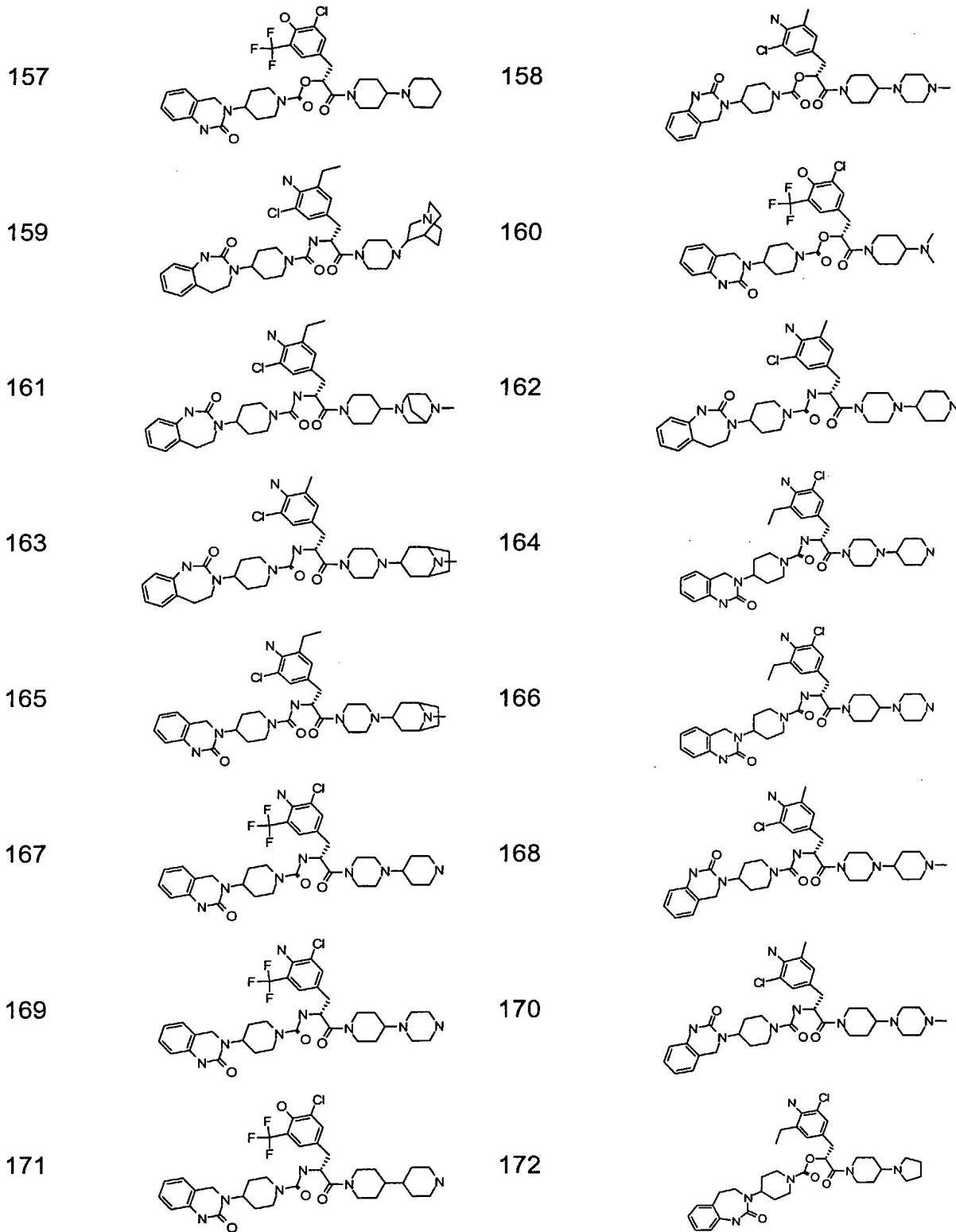


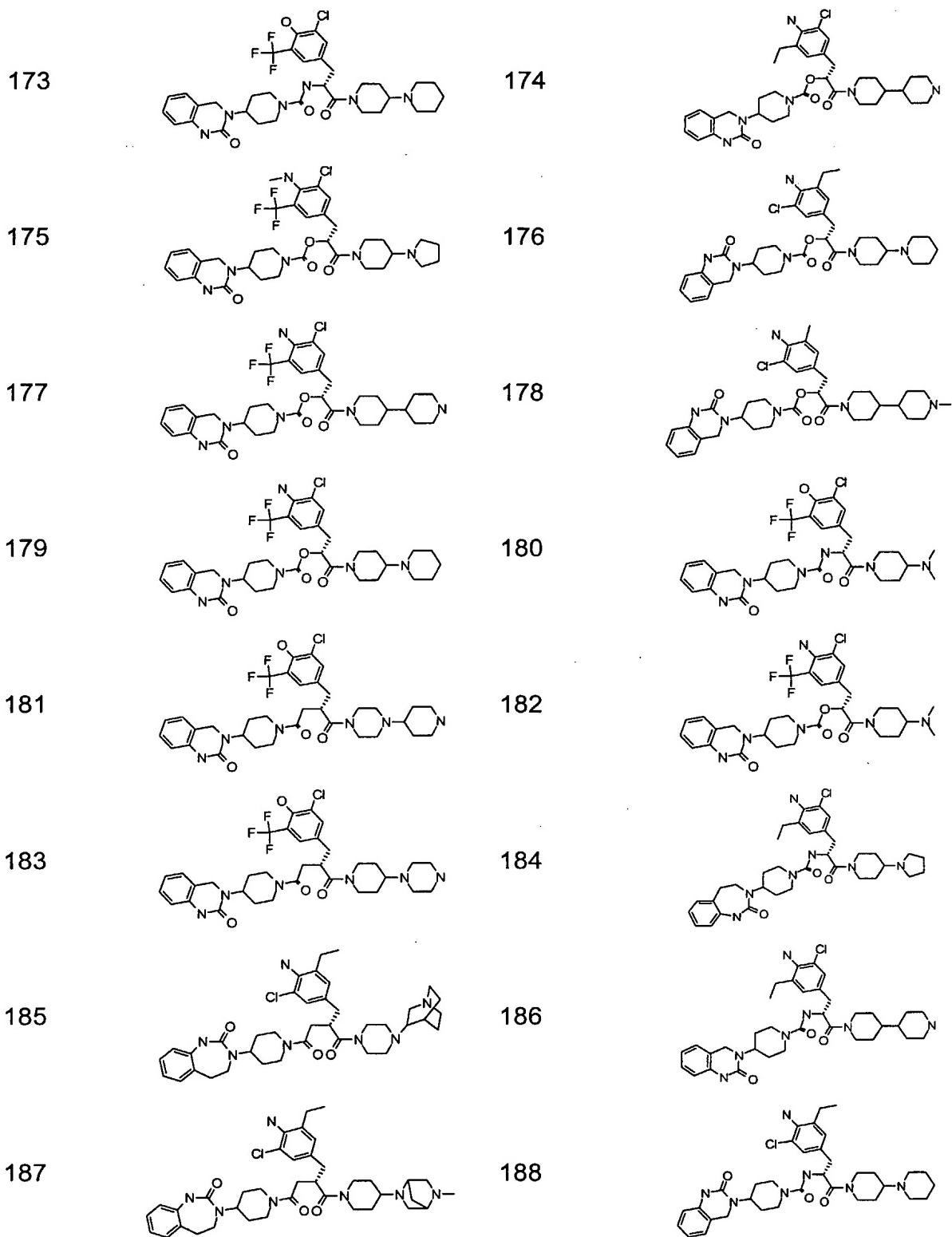


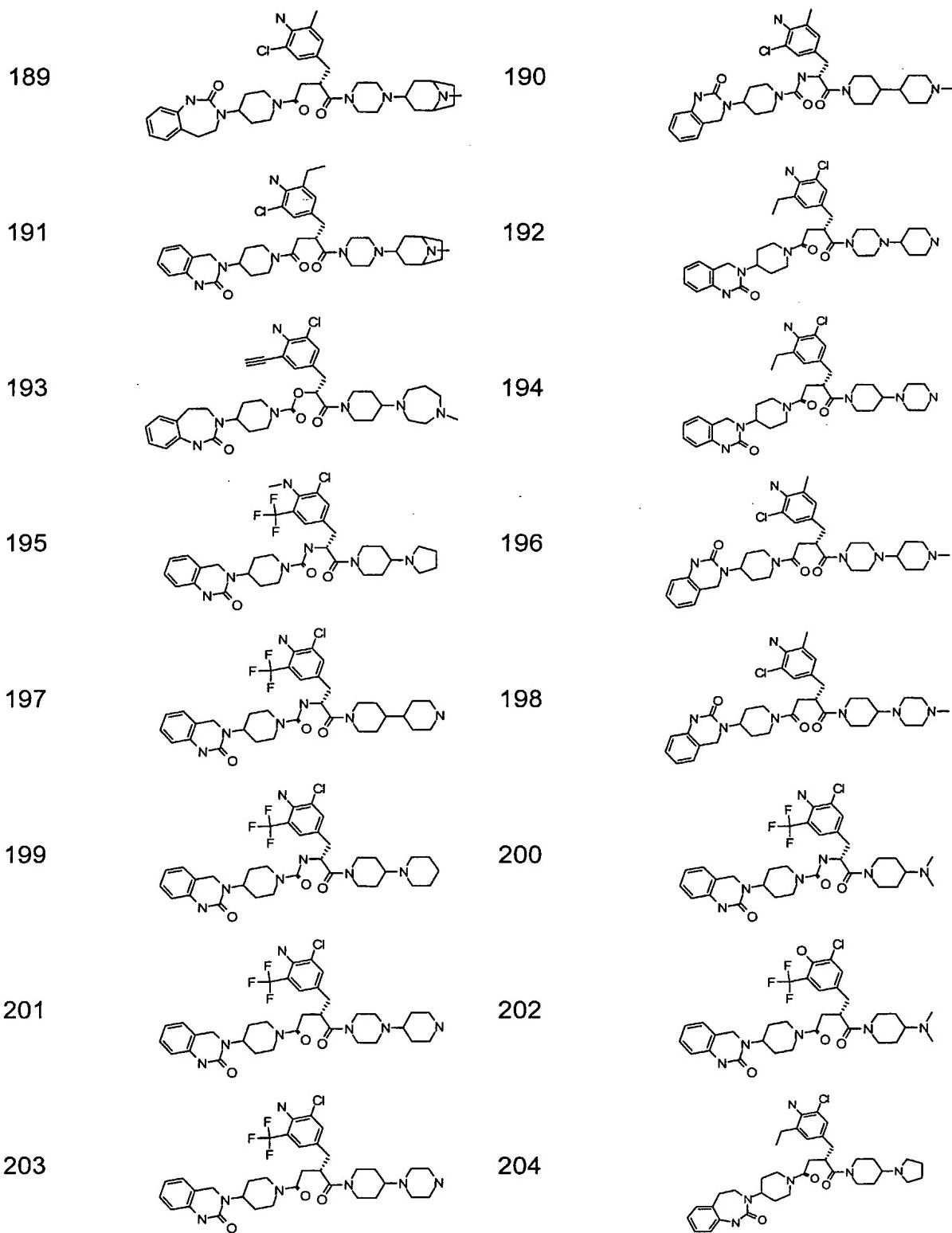


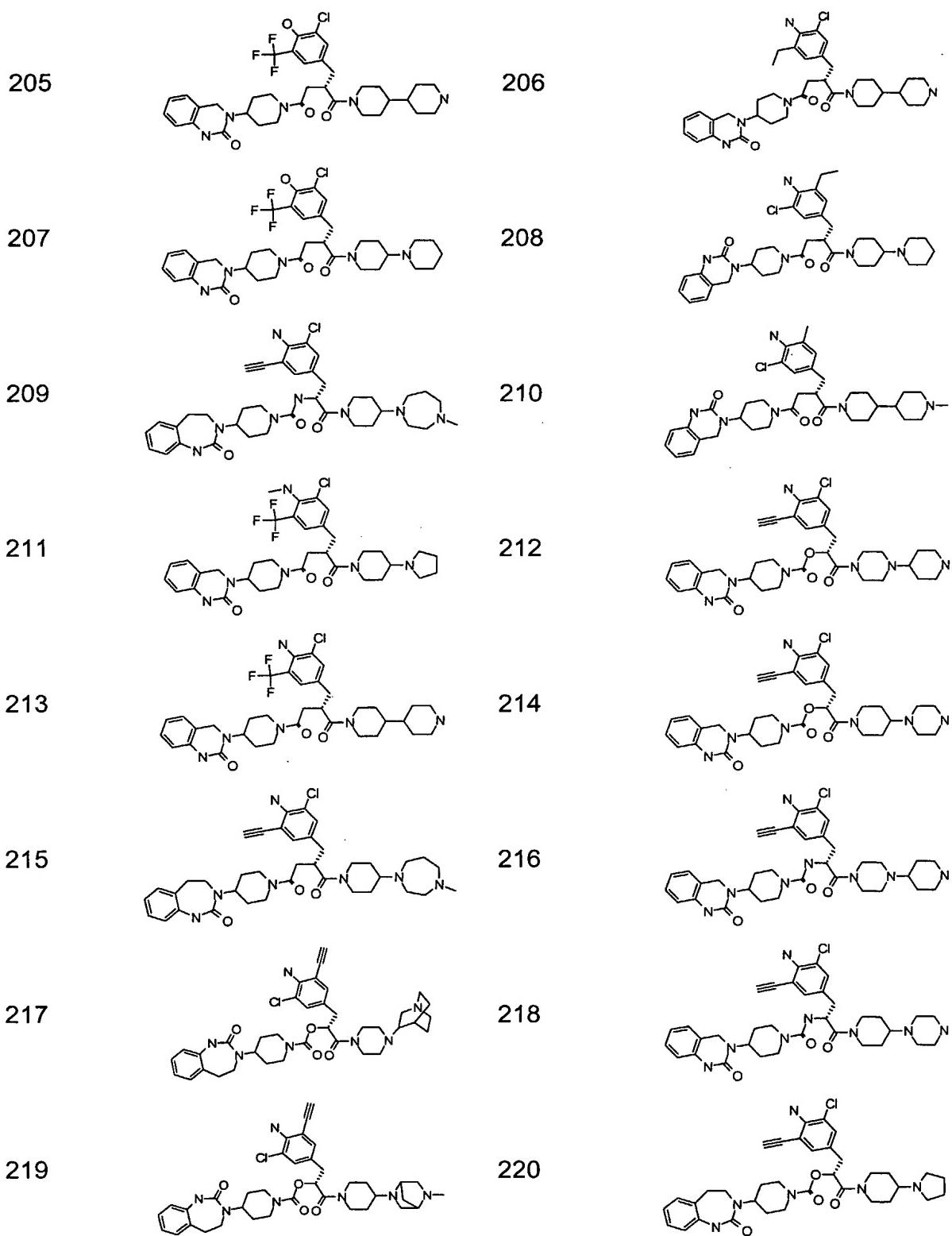


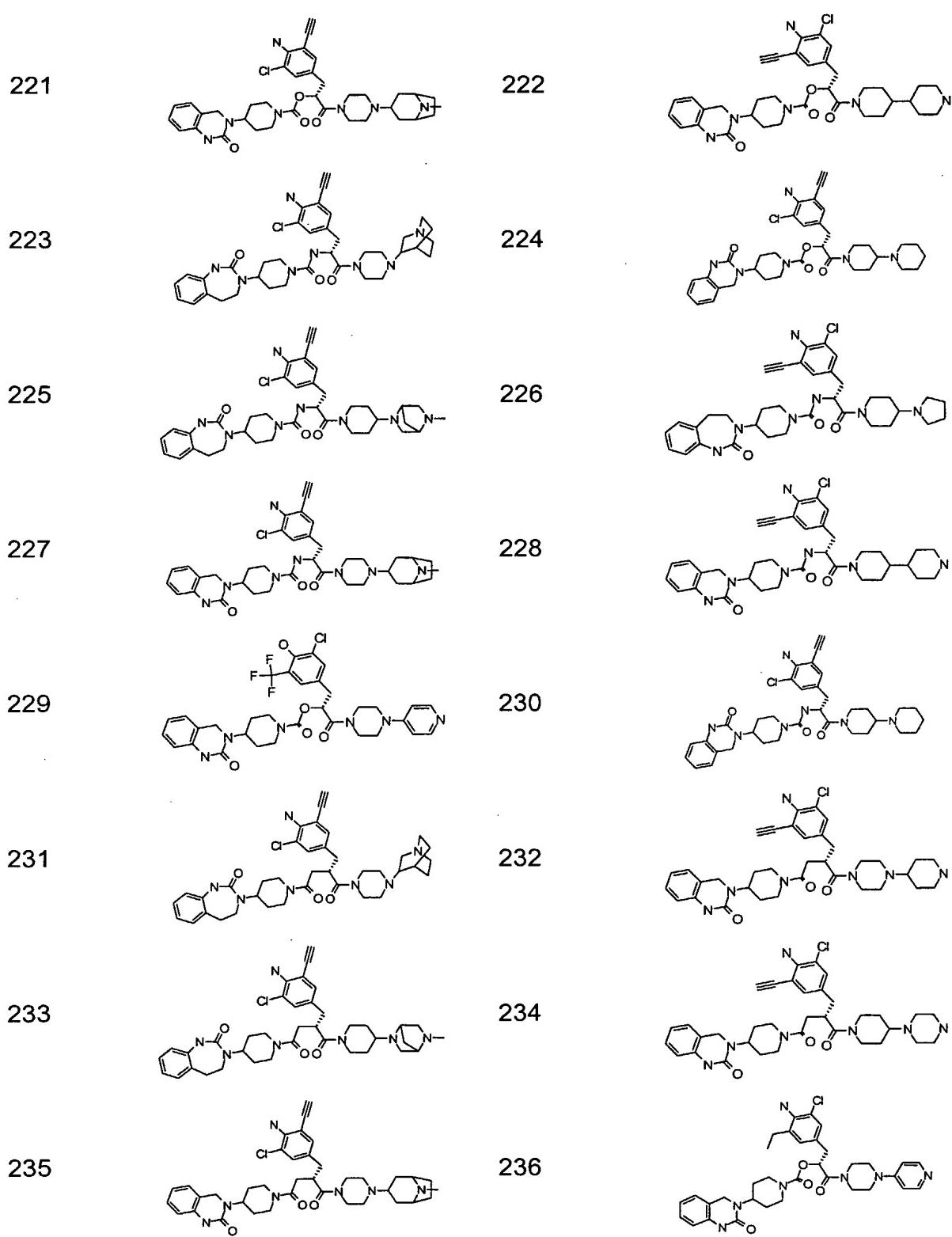


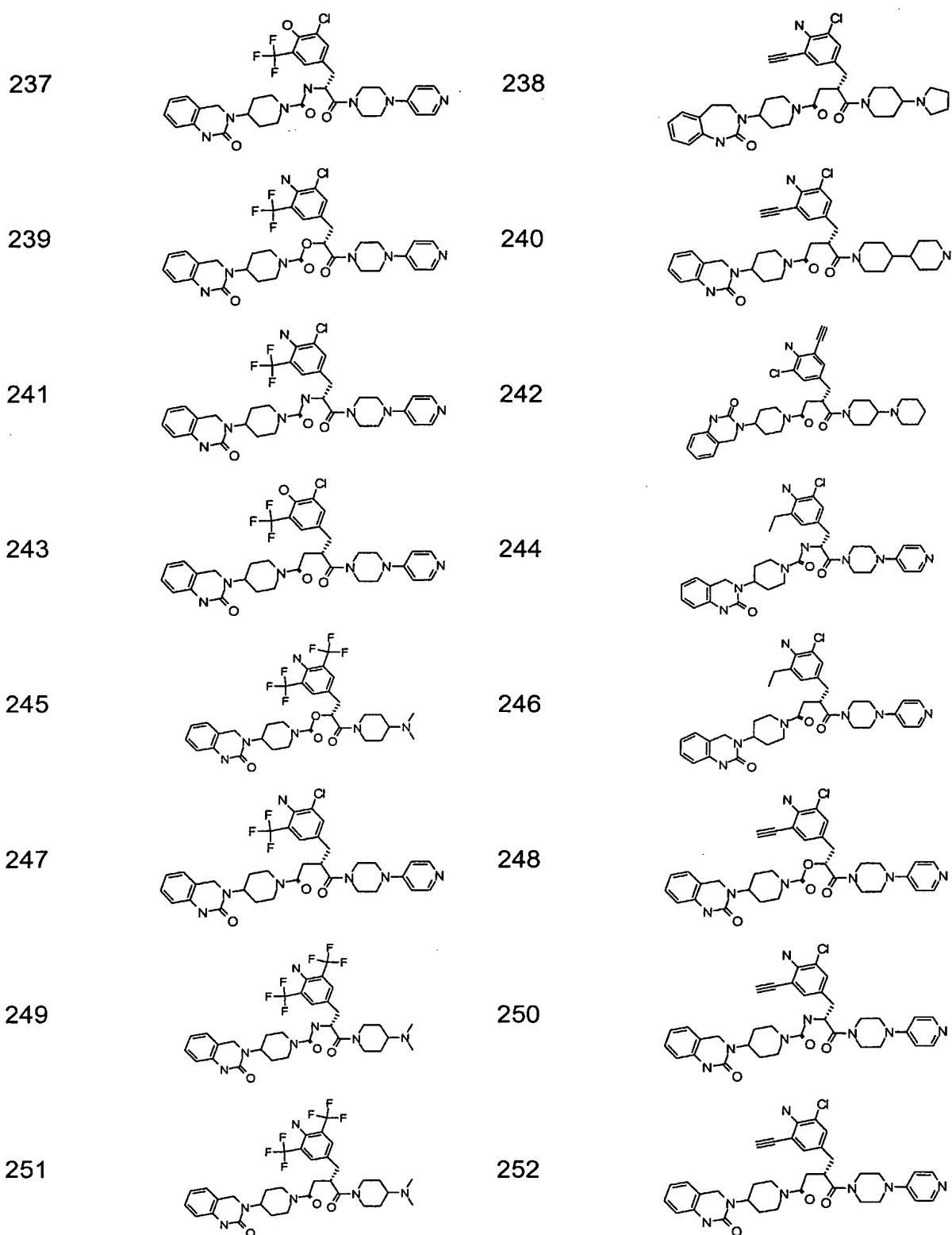


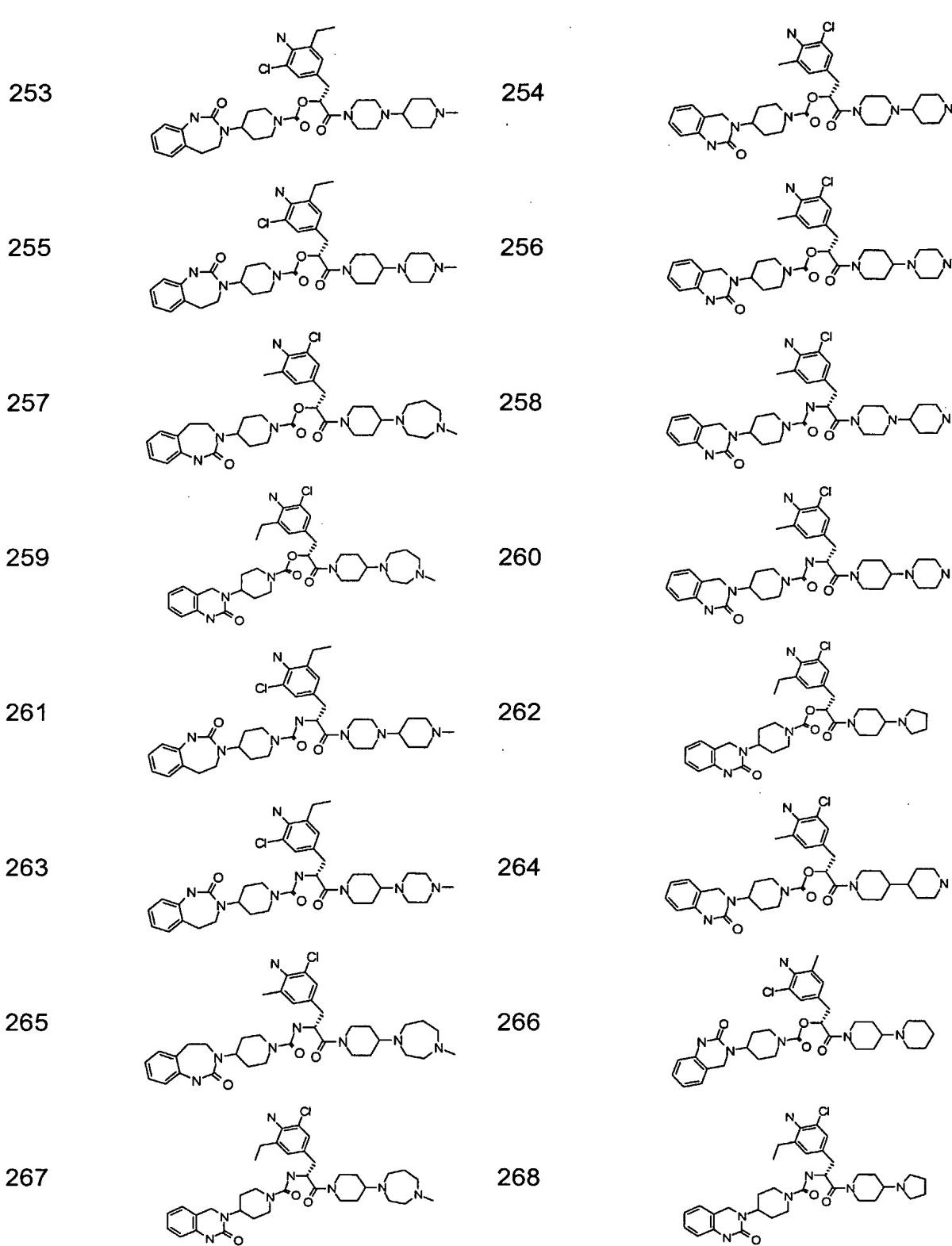


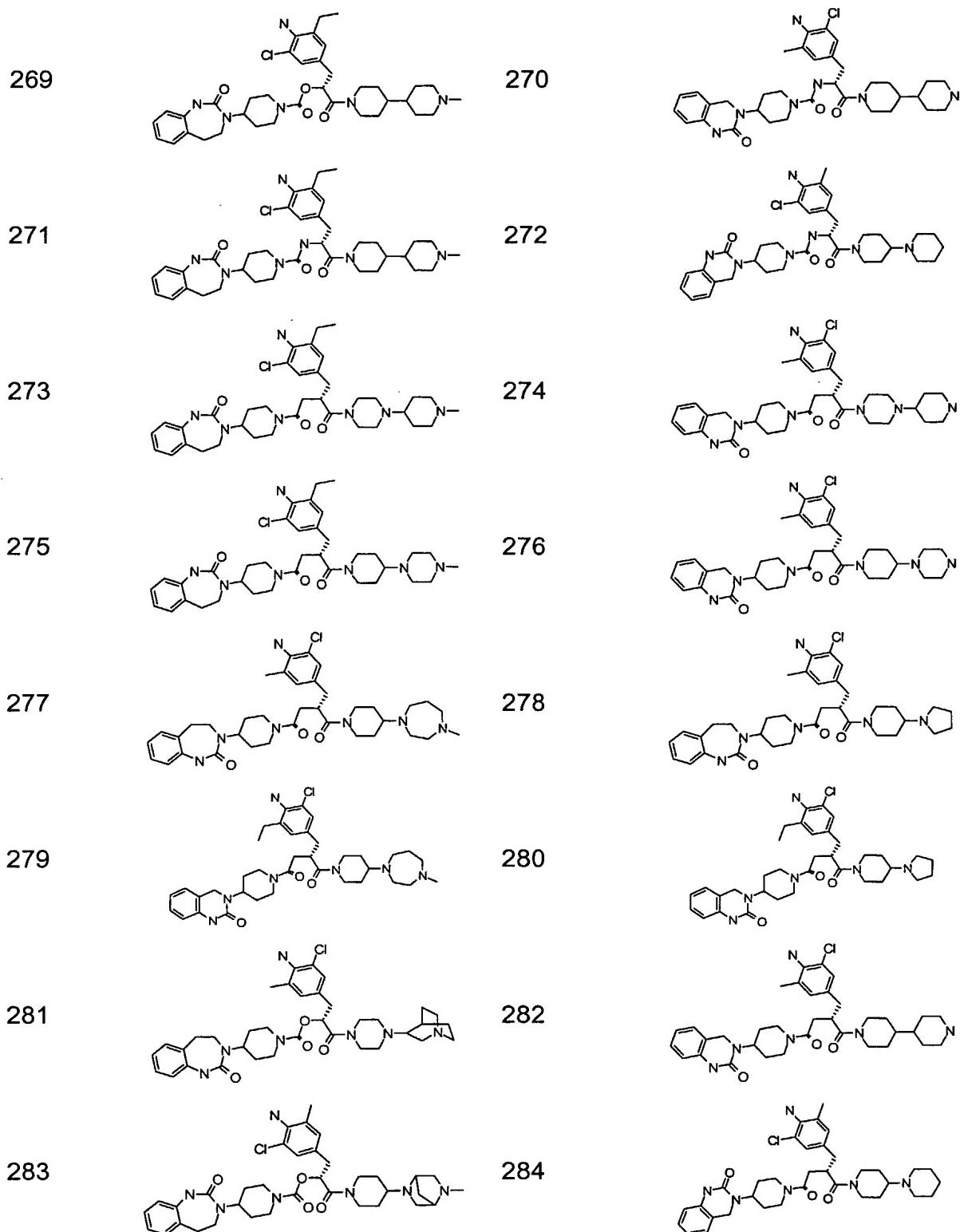


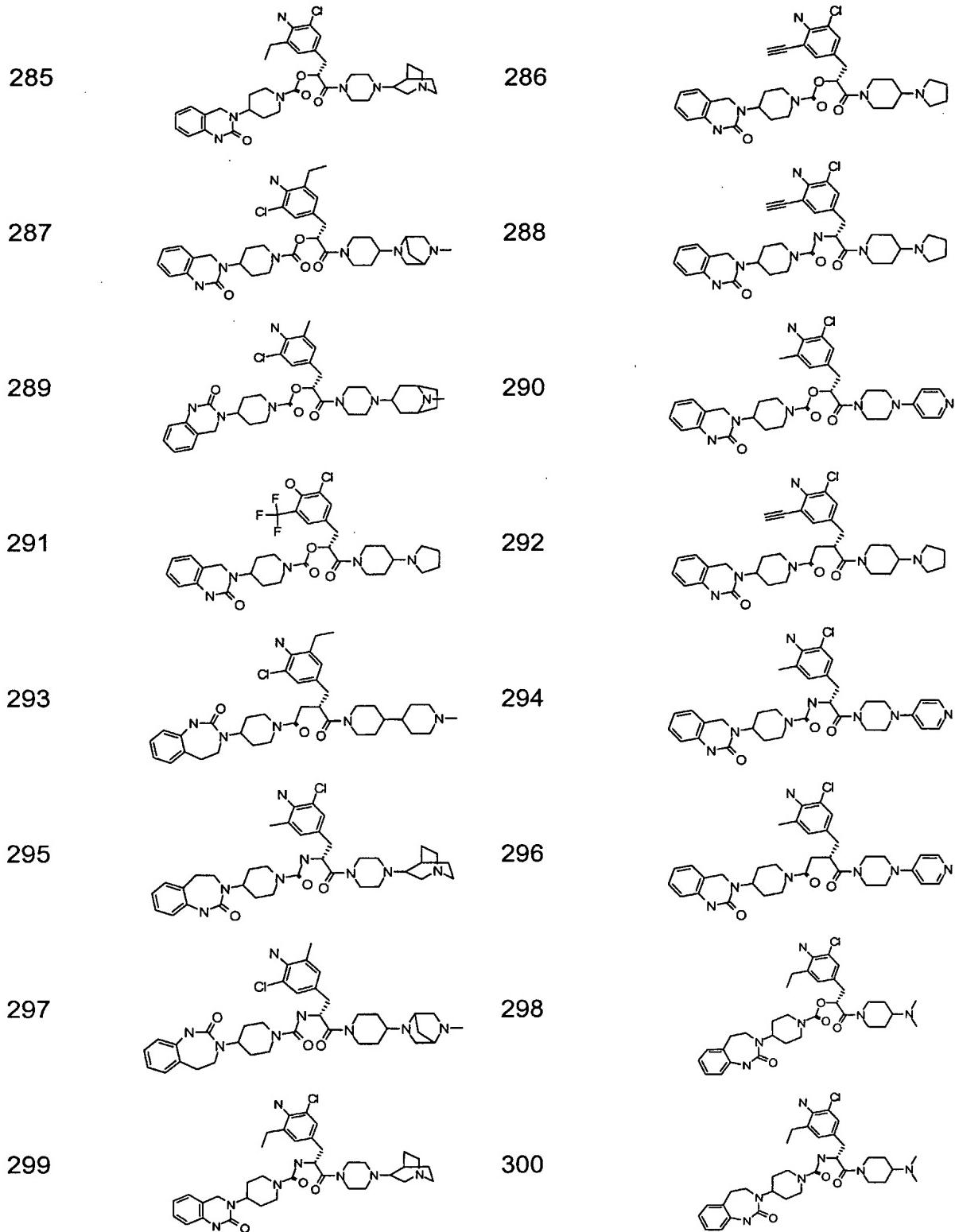


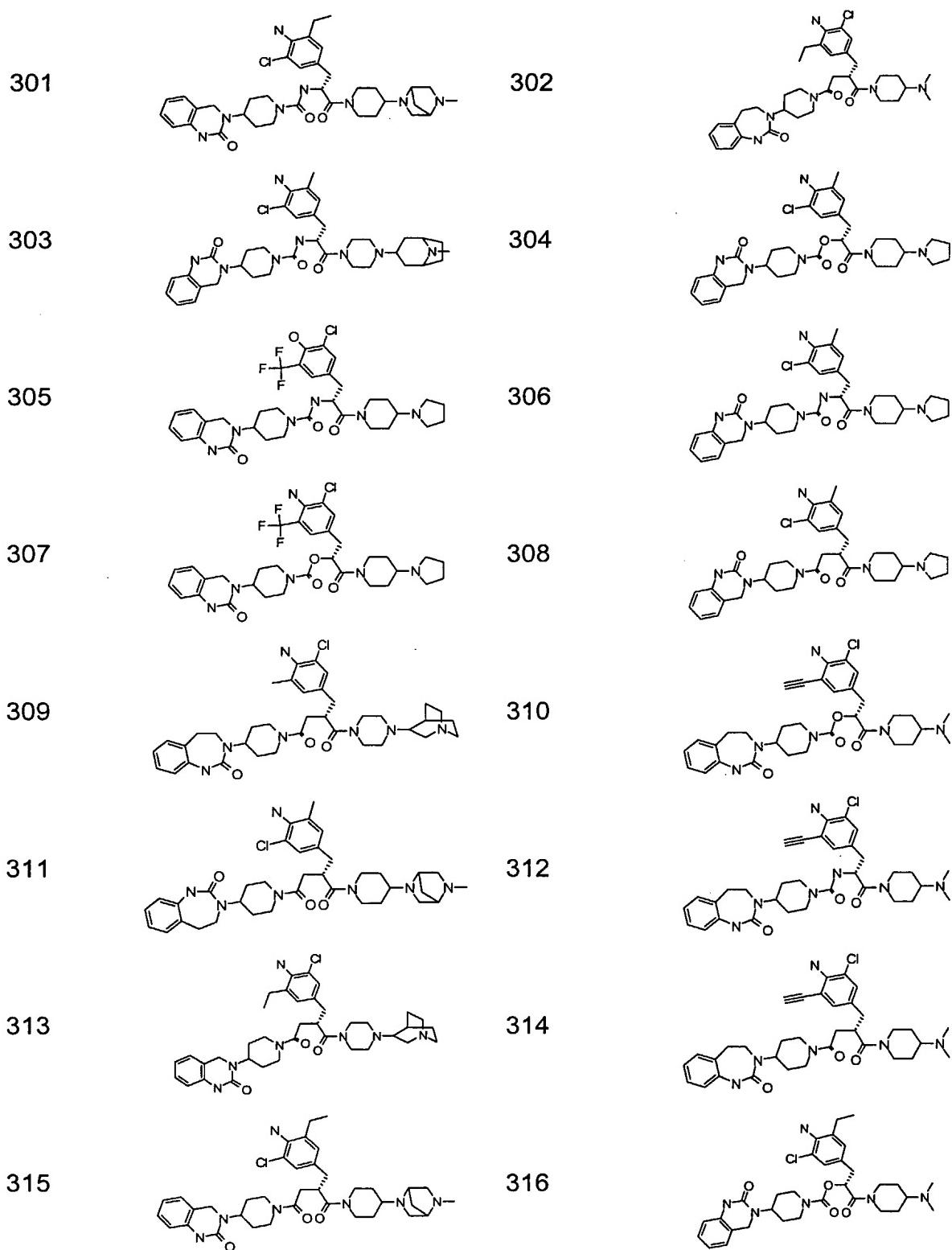


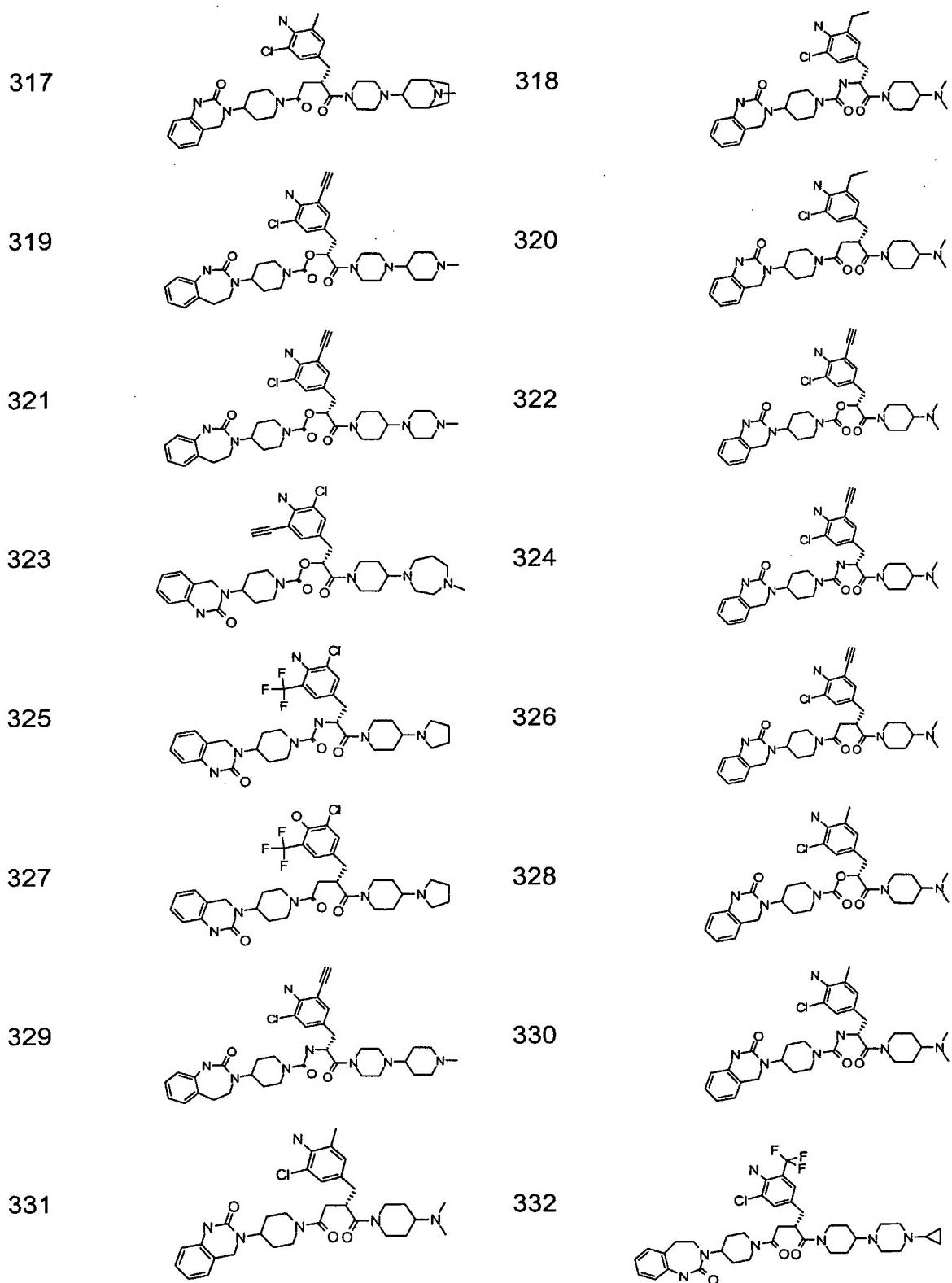




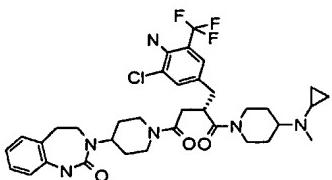




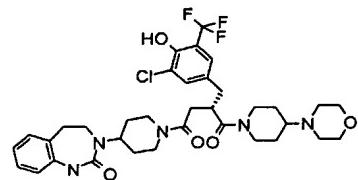




333



334



deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, wobei den Verbindungen

- 5 (1) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-2-[4-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-piperidin-1-yl]-ethylester,
- 10 (2) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(1-aza-bicyclo-[2.2.2]oct-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester,
- 15 (3) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(5-methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,
- 20 (4) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-(*R*)-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-(5-dimethylamino-pentylcarbamoyl)-ethylester,
- 25 (5) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-2-[4-((3*R*,5*S*)-3,4,5-trimethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-ethylester,
- (6) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-2-[4-(3,3,4,5,5-pentamethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-ethylester,

(7) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-cyclopropyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,

5 (8) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-[1,4]diazepan-1-yl]-2-oxo-ethylester,

10 (9) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-(7-dimethylamino-methyl-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*]azepin-3-yl)-2-oxo-ethylester,

15 (10) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(cyclopropyl-methyl-amino)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,

20 (11) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(hexahydro-pyrrolo-[1,2-a]pyrazin-2-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,

25 (12) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(1-ethyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester,

(13) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester,

30 (14) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,

(15) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-(4-cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethylester,

5 (16) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-(4-azepan-1-yl-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethylester,

10 (17) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-(4-morpholin-4-yl-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethylester,

15 (18) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-(4-imidazol-1-yl-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethylester,

20 (19) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-{(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-cyclopropyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

25 (20) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-(*R*)-1-(4-chlor-3-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,

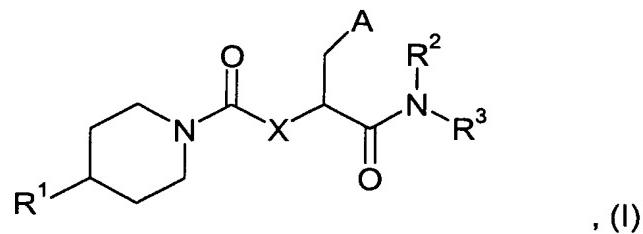
30 (21) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-(*R*)-1-(4-chlor-3-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester,

(22) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-[(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-methyl-benzyl)-2-(4-cyclopropyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,

- (23) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-[(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-methyl-benzyl)-2-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- 5 (24) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-{(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-ethinyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- 10 (25) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-{(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-ethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- 15 (26) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-cyclopropyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butane-1,4-dion,
- 20 (27) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(cyclopropyl-methyl-amino)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (28) (*S*)-2-(3-Chlor-4-hydroxy-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(4-morpholin-4-yl-piperidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butane-1,4-dion,
- 25 deren Tautomeren, deren Diastereomeren, deren Enantiomeren, deren Hydraten, deren Gemischen und deren Salzen sowie den Hydraten der Salze eine herausragende Bedeutung zukommt.

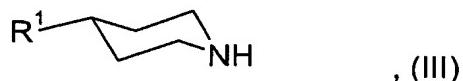
Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) werden nach prinzipiell bekannten Methoden hergestellt. Die folgenden Verfahren haben sich zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) besonders bewährt:

- (a) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel



in der X das Sauerstoffatom oder die NH-Gruppe bedeutet und A und R¹ bis R³ wie
5 eingangs erwähnt definiert sind:

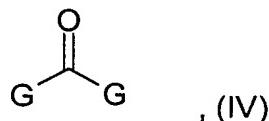
Umsetzung eines Piperidins der allgemeinen Formel



10

in der R¹ wie eingangs erwähnt definiert ist,

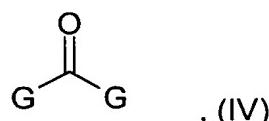
(i) mit einem Kohlensäurederivat der allgemeinen Formel



15

in der G eine nucleofuge Gruppe, die gleich oder verschieden sein kann,
bevorzugt die Phenoxy-, 1H-Imidazol-1-yl-, 1H-1,2,4-Triazol-1-yl-, Trichlor-
methoxy- oder die 2,5-Dioxopyrrolidin-1-yloxy-Gruppe, bedeutet, mit der
20 Maßgabe, dass X die NH-Gruppe darstellt, oder

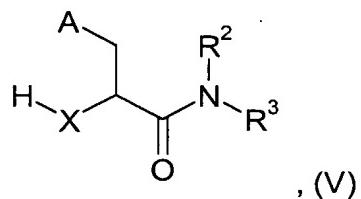
(ii) mit einem Kohlensäurederivat der allgemeinen Formel



25

in der G eine nucleofuge Gruppe, die gleich oder verschieden sein kann, bevorzugt das Chloratom, die *p*-Nitrophenoxy- oder Trichlormethoxy-Gruppe, bedeutet, mit der Maßgabe, dass X das Sauerstoffatom bedeutet,

- 5 und mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

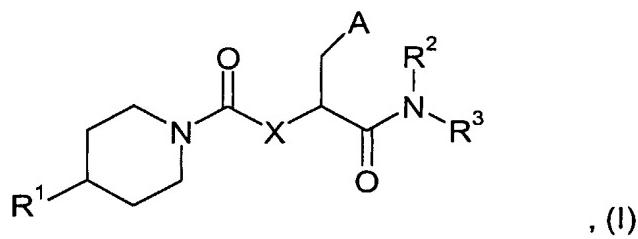


in der X das Sauerstoffatom oder eine -NH-Gruppe bedeutet und A, R² und R³ wie 10 eingangs erwähnt definiert sind, mit der Maßgabe, dass R² und R³ keine weitere freie, ungeschützte, primäre oder sekundäre aliphatische Aminofunktion enthalten. Eine gegebenenfalls in dem Rest -NR²R³ zusätzlich vorhandene primäre oder sekundäre Aminofunktion wird jeweils mit einer geeigneten Schutzgruppe versehen.

- 15 Die im Prinzip zweistufigen Reaktionen werden in der Regel als Eintopfverfahren durchgeführt, und zwar bevorzugt in der Weise, dass man in der ersten Stufe eine der beiden Komponenten (III) oder (V) mit äquimolaren Mengen des Kohlensäure-derivates der allgemeinen Formel (IV) in einem geeigneten Lösemittel bei tieferer Temperatur zur Reaktion bringt, anschließend wenigstens äquimolare Mengen der 20 anderen Komponente (III) oder (V) zugibt und die Umsetzung bei höherer Temperatur beendet. Die Umsetzungen mit Bis-(trichlormethyl)-carbonat werden bevorzugt in Gegenwart von wenigstens 2 Äquivalenten (bezogen auf Bis-(trichlormethyl)-carbonat) einer tertiären Base, beispielsweise von Triethylamin, N-Ethyldiisopropylamin, Pyridin, 1,5-Daza-bicyclo-[4.3.0]-non-5-en, 1,4-Diazabicyclo- 25 [2.2.2]octan oder 1,8-Diazabicyclo-[5.4.0]-un-dec-7-en, durchgeführt. Als Lösungsmittel, die wasserfrei sein sollten, kommen beispielsweise Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methyl-2-pyrrolidon, 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon oder Acetonitril in Betracht, bei Verwendung von Bis-(trichlormethyl)-carbonat als Carbonylkomponente werden wasserfreie Chlorkohlenwasserstoffe, 30 beispielsweise Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, bevorzugt. Die

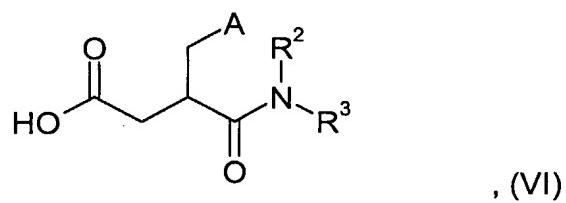
Reaktionstemperaturen liegen für die erste Reaktionsstufe zwischen –30°C und +25°C, bevorzugt –5°C und +10°C, für die zweite Reaktionsstufe zwischen +15°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösemittels, bevorzugt zwischen +20°C und +70°C (Siehe auch: H. A. Staab und W. Rohr, "Synthesen mit heterocyclischen Amiden (Azolidinen)", Neuere Methoden der Präparativen Organischen Chemie, Band V, S. 53-93, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., 1967; P. Majer und R.S. Randad, J. Org. Chem. 59, S. 1937-1938 (1994); K. Takeda, Y. Akagi, A. Saiki, T. Sukahara und H. Ogura, Tetrahedron Letters 24 (42), 4569-4572 (1983); S.R. Sandler und W. Karo in "Organic Functional Group Preparations", Vol. II, S. 223-245, Academic Press, New York 1971).

(b) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel

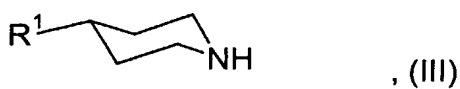


in der X die Methylengruppe bedeutet und A und R¹ bis R³ wie eingangs erwähnt definiert sind, mit der Maßgabe, dass keine weitere freie, ungeschützte, primäre oder sekundäre aliphatische Aminofunktion enthalten ist:

20 Kupplung einer Carbonsäure der allgemeinen Formel



in der A, R² und R³ wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einem Piperidin der allgemeinen Formel



in der R¹ die eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt.

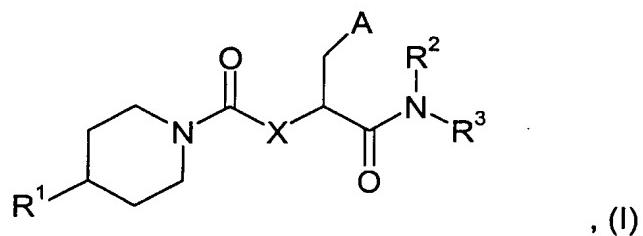
- 5 Die Kupplung wird bevorzugt unter Verwendung von aus der Peptidchemie
bekannten Verfahren (siehe z. B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie,
Bd. 15/2) durchgeführt, wobei zum Beispiel Carbodiimide, wie z.B. Dicyclohexyl-
carbodiimid (DCC), Diisopropylcarbodiimid (DIC) oder Ethyl-(3-dimethylamino-
propyl)-carbodiimid, O-(1H-Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexa-
10 fluorphosphat (HBTU) oder -tetrafluorborat (TBTU) oder 1H-Benzotriazol-1-yl-oxy-
tris-(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorphosphat (BOP) eingesetzt werden.
Durch Zugabe von 1-Hydroxybenzotriazol (HOEt) oder von 3-Hydroxy-4-oxo-3,4-di-
hydro-1,2,3-benzotriazin (HOOEt) kann die Reaktionsgeschwindigkeit gesteigert
werden. Die Kupplungen werden normalerweise mit äquimolaren Anteilen der
15 Kupplungskomponenten sowie des Kupplungsreagenz in Lösemitteln wie Dichlor-
methan, Tetrahydrofuran, Acetonitril, Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid
(DMA), N-Methylpyrrolidon (NMP) oder Gemischen aus diesen und bei Tempera-
turen zwischen –30°C und +30°C, bevorzugt –20°C und +25°C, durchgeführt. Sofern
erforderlich, wird als zusätzliche Hilfsbase N-Ethyldiisopropylamin (DIEA) (Hünig-
20 Base) bevorzugt.

Als weiteres Kupplungsverfahren zur Synthese von Verbindungen der allgemeinen
Formel (I) wird das sogenannte "Anhydridverfahren" (siehe auch: M. Bodanszky,
"Peptide Chemistry", Springer-Verlag 1988, S. 58-59; M. Bodanszky, "Principles of
25 Peptide Synthesis", Springer-Verlag 1984, S. 21-27) eingesetzt. Bevorzugt wird das
"gemischte Anhydridverfahren" in der Variante nach Vaughan (J.R. Vaughan Jr., J.
Amer. Chem. Soc. 73, 3547 (1951)), bei der unter Verwendung von Chlorkohlen-
säureisobutylester in Gegenwart von Basen, wie 4-Methylmorpholin oder 4-Ethyl-
morpholin, das gemischte Anhydrid aus der zu kuppelnden Carbonsäure der
30 allgemeinen Formel (VI) und dem Kohlensäure-monoisobutylester erhalten wird. Die
Herstellung dieses gemischten Anhydrids und die Kupplung mit Aminen erfolgt im
Eintopfverfahren, unter Verwendung der vorstehend genannten Lösemittel und bei

Temperaturen zwischen -20 und +25°C, bevorzugt 0°C und +25°C.

(c) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel

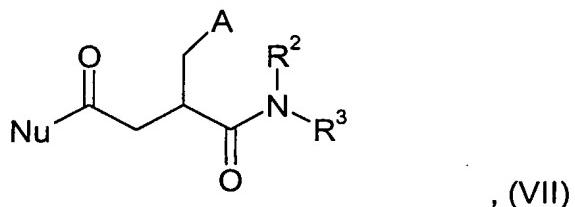
5



in der X die Methylengruppe bedeutet und A und R¹ bis R³ wie eingangs erwähnt definiert sind, mit der Maßgabe, dass diese Gruppen kein freies, ungeschütztes, primäres oder sekundäres Amin enthalten:

10

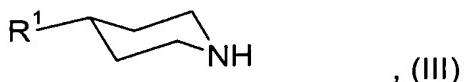
Kupplung einer Verbindung der allgemeinen Formel



- 15 in der A, R² und R³ wie eingangs erwähnt definiert sind, mit der Maßgabe, dass R² und R³ kein freies, ungeschütztes, primäres oder sekundäres Amin enthalten, und Nu eine Austrittsgruppe, beispielsweise ein Halogenatom, wie das Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine Alkylsulfonyloxygruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine gegebenenfalls durch Chlor- oder Bromatome, durch Methyl- oder Nitrogruppen mono-, di- oder trisubstituierte Phenylsulfonyloxy- oder Naphthylsulfonyloxygruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine 1*H*-Imidazol-1-yl-, eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen im Kohlenstoffgerüst substituierte 1*H*-Pyrazol-1-yl-, eine 1*H*-1,2,4-Triazol-1-yl-, 1*H*-1,2,3-Triazol-1-yl-, 1*H*-1,2,3,4-Tetrazol-1-yl-, eine Vinyl-, Propargyl-, *p*-Nitrophenyl-, 2,4-Dinitrophenyl-, Trichlorphenyl-, Pentachlorphenyl-, Pentafluorphenyl-, Pyranyl- oder Pyridinyl-, eine Dimethylaminoxy-, 2(1*H*)-Oxopyridin-1-yl-oxy-, 2,5-Dioxopyrrolidin-1-yloxy-, Phthal-
- 20
- 25

imidyloxy-, 1*H*-Benzo-triazol-1-yloxy- oder Azidgruppe bedeutet,

mit einem Piperidin der allgemeinen Formel

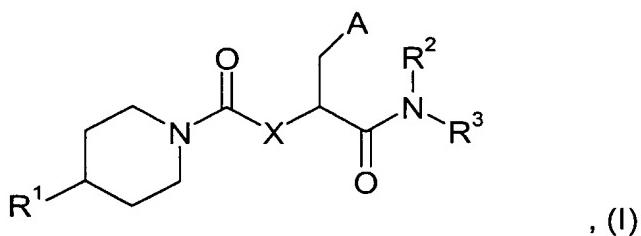


5

in der R^1 wie eingangs erwähnt definiert ist.

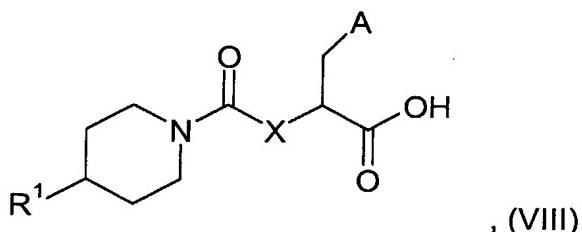
Die Umsetzung wird unter Schotten-Baumann- oder Einhorn-Bedingungen durchgeführt, das heißt die Komponenten werden in Gegenwart von wenigstens einem Äquivalent einer Hilfsbase bei Temperaturen zwischen -50°C und +120°C, bevorzugt -10°C und +30°C, und gegebenenfalls in Gegenwart von Lösemitteln zur Reaktion gebracht. Als Hilfsbasen kommen bevorzugt Alkali- und Erdalkalihydroxide, beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, Alkali-carbonate, z. B. Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat, Alkali-acetate, z.B. Natrium- oder Kaliumacetat, sowie tertiäre Amine, beispielsweise Pyridin, 2,4,6-Tri-methylpyridin, Chinolin, Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin, N-Ethyl-dicyclohexyl-amin, 1,4-Di-azabicyclo[2.2.2]octan oder 1,8-Diazabicyclo-[5.4.0]-undec-7-en, als Lösemittel beispielsweise Dichlormethan, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon oder Gemische davon in Betracht; werden als Hilfsbasen Alkali- oder Erdalkali-hydroxide, Alkalicarbonate oder -acetate verwendet, kann dem Reaktionsgemisch auch Wasser als Cosolvans zugesetzt werden.

25 (d) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel



in der A , X und R^1 bis R^3 wie eingangs erwähnt definiert sind:

Kupplung einer Carbonsäure der allgemeinen Formel



5

in der A, X und R¹ wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einem Amin der allgemeinen Formel HNR²R³, in der R² und R³ wie eingangs definiert sind, mit der Maßgabe, dass sie keine weitere freie, ungeschützte, primäre oder sekundäre aliphatische Aminofunktion enthalten.

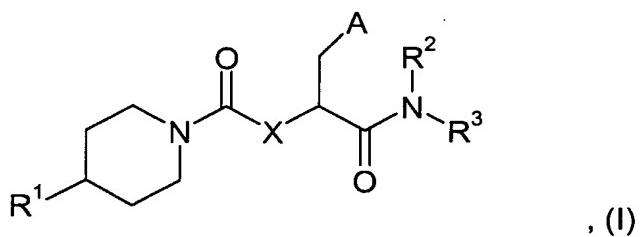
10

Die Kupplung wird bevorzugt unter Verwendung von aus der Peptidchemie bekannten Verfahren (siehe z. B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. 15/2) durchgeführt, wobei zum Beispiel Carbodiimide, wie z.B. Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), Diisopropylcarbodiimid (DIC) oder Ethyl-(3-dimethylamino-propyl)-carbodiimid, O-(1H-Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HBTU) oder -tetrafluorborat (TBTU) oder 1H-Benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP) eingesetzt werden. Durch Zugabe von 1-Hydroxybenzotriazol (HOEt) oder von 3-Hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazin (HOOEt) kann die Reaktionsgeschwindigkeit gesteigert werden. Die Kupplungen werden normalerweise mit äquimolaren Anteilen der Kupplungskomponenten sowie des Kupplungsreagenz in Lösungsmitteln wie Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Acetonitril, Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid (DMA), N-Methylpyrrolidon (NMP) oder Gemischen aus diesen und bei Temperaturen zwischen -30 und +30°C, bevorzugt -20 und +25°C, durchgeführt. Sofern erforderlich wird als zusätzliche Hilfsbase N-Ethyl-diisopropylamin (DIEA) (Hünig-Base) bevorzugt.

Als weiteres Kupplungsverfahren zur Synthese von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wird das sogenannte "Anhydridverfahren" (siehe auch: M. Bodanszky, "Peptide Chemistry", Springer-Verlag 1988, S. 58-59; M. Bodanszky, "Principles of

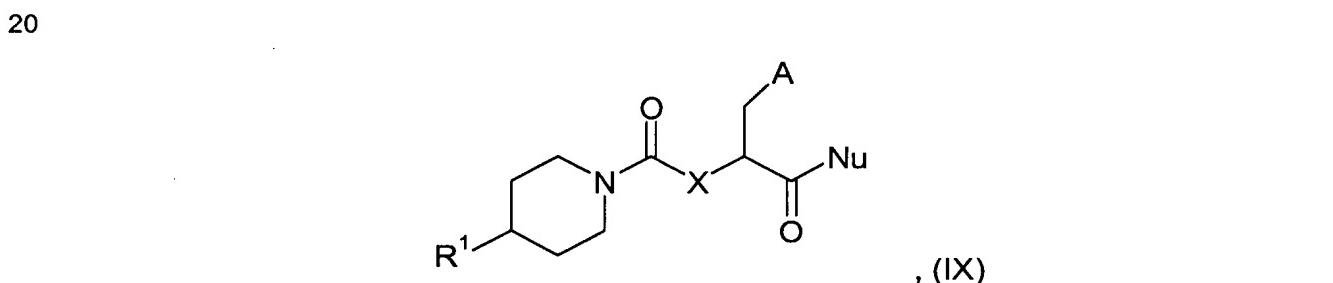
Peptide Synthesis", Springer-Verlag 1984, S. 21-27) eingesetzt. Bevorzugt wird das "gemischte Anhydridverfahren" in der Variante nach Vaughan (J.R. Vaughan Jr., J. Amer. Chem. Soc. 73, 3547 (1951)), bei der unter Verwendung von Chlorkohlensäureisobutylester in Gegenwart von Basen, wie 4-Methylmorpholin oder 4-Ethylmorpholin, das gemischte Anhydrid aus der zu kuppelnden Carbonsäure der allgemeinen Formel (VIII) und dem Kohlensäuremonoisobutylester erhalten wird. Die Herstellung dieses gemischten Anhydrids und die Kupplung mit den Aminen der allgemeinen Formel HNR^2R^3 erfolgt im Eintopfverfahren, unter Verwendung der vorstehend genannten Lösemittel und bei Temperaturen zwischen -20°C und $+25^\circ\text{C}$, bevorzugt zwischen 0°C und $+25^\circ\text{C}$.

(e) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel



in der A, X und R^1 bis R^3 wie eingangs erwähnt definiert ist, mit der Maßgabe, dass kein freies, ungeschütztes, primäres oder sekundäres Amin enthalten ist:

Kupplung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der A, X und R^1 wie eingangs erwähnt definiert sind und Nu eine Austrittsgruppe, beispielsweise ein Halogenatom, wie das Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine Alkylsulfonyloxygruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine gegebenenfalls durch Chlor- oder Bromatome, durch Methyl- oder Nitrogruppen

mono-, di- oder trisubstituierte Phenylsulfonyloxy- oder Naphthylsulfonyloxygruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine $1H$ -Imidazol-1-yl-, eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen im Kohlenstoffgerüst substituierte $1H$ -Pyrazol-1-yl-, eine $1H$ -1,2,4-Triazol-1-yl-, $1H$ -1,2,3-Triazol-1-yl-, $1H$ -5 1,2,3,4-Tetrazol-1-yl-, eine Vinyl-, Propargyl-, *p*-Nitrophenyl-, 2,4-Dinitrophenyl-, Trichlorphenyl-, Pentachlorphenyl-, Pentafluorphenyl-, Pyranyl- oder Pyridinyl-, eine Dimethylaminoxy-, 2($1H$)-Oxopyridin-1-yl-oxy-, 2,5-Dioxopyrrolidin-1-yloxy-, Phthalimidyoxy-, $1H$ -Benzo-triazol-1-yloxy- oder Azidgruppe bedeutet,

10 mit einem Amin der allgemeinen Formel HNR^2R^3 , in der R^2 und R^3 wie eingangs definiert sind, mit der Maßgabe, dass keine freie, ungeschützte, weitere freie primäre oder sekundäre aliphatische Aminofunktion enthalten ist.

Die Umsetzung wird unter Schotten-Baumann- oder Einhorn-Bedingungen durchgeführt, das heißt, die Komponenten werden in Gegenwart von wenigstens einem Äquivalent einer Hilfsbase bei Temperaturen zwischen -50°C und +120°C, bevorzugt -10°C und +30°C, und gegebenenfalls in Gegenwart von Lösungsmitteln zur Reaktion gebracht. Als Hilfsbasen kommen bevorzugt Alkali- und Erdalkalihydroxide, beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, Alkali-carbonate, z. B. Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat, Alkali-acetate, z.B. Natrium- oder Kaliumacetat, sowie tertiäre Amine, beispielsweise Pyridin, 2,4,6-Trimethylpyridin, Chinolin, Triethylamin, *N*-Ethyldiisopropylamin, *N*-Ethylcyclohexylamin, 1,4-Di-azabicyclo[2.2.2]octan oder 1,8-Daza-bicyclo[5.4.0]-undec-7-en, als Lösungsmittel beispielsweise Dichlormethan, Tetrahydrofuran, 20 1,4-Dioxan, Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, *N*-Methylpyrrolidon oder Gemische davon in Betracht; werden als Hilfsbasen Alkali- oder Erdalkalihydroxide, Alkalicarbonate oder -acetate verwendet, kann dem Reaktionsgemisch auch Wasser als Cosolvens zugesetzt werden.

30 Die erfindungsgemäßen neuen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) enthalten ein oder mehrere Chiralitätszentren. Sind beispielsweise zwei Chiralitätszentren vorhanden, dann können die Verbindungen in Form zweier diastereomerer Antipoden-paare auftreten. Die Erfindung umfasst die einzelnen Isomeren ebenso wie ihre

Gemische.

Die Trennung der jeweiligen Diastereomeren gelingt auf Grund ihrer unterschiedlichen physikochemischen Eigenschaften, z.B. durch fraktionierte Kristallisation aus

- 5 geeigneten Lösemitteln, durch Hochdruckflüssigkeits- oder Säulenchromatographie unter Verwendung chiraler oder bevorzugt achiraler stationärer Phasen.

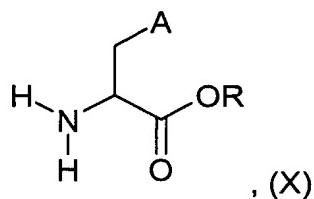
Die Trennung von unter die allgemeine Formel (I) fallenden Racematen gelingt beispielsweise durch HPLC an geeigneten chiralen stationären Phasen (z. B. Chiral

- 10 AGP, Chiralpak AD). Racemate, die eine basische Funktion enthalten, lassen sich auch über die diastereomeren, optisch aktiven Salze trennen, die bei Umsetzung mit einer optisch aktiven Säure, beispielsweise (+)- oder (-)-Weinsäure, (+)- oder (-)-Diacetylweinsäure, (+)- oder (-)-Monomethyltartrat oder (+)-Camphersulfonsäure entstehen.

- 15 Nach einem üblichen Verfahren zur Isomerentrennung wird das Racemat einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) mit einer der vorstehend angegebenen optisch aktiven Säuren in äquimolarer Menge in einem Lösemittel umgesetzt und die erhaltenen kristallinen, diastereomeren, optisch aktiven Salze unter Ausnutzung ihrer 20 verschiedenen Löslichkeit getrennt. Diese Umsetzung kann in jeder Art von Lösemitteln durchgeführt werden, solange sie einen ausreichenden Unterschied hinsichtlich der Löslichkeit der Salze aufweisen. Vorzugsweise werden Methanol, Ethanol oder deren Gemische, beispielsweise im Volumenverhältnis 50:50, verwendet. Sodann wird jedes der optisch aktiven Salze in Wasser gelöst, mit einer 25 Base, wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, oder mit einer geeigneten Säure, beispielsweise mit verdünnter Salzsäure oder wässriger Methansulfonsäure, vorsichtig neutralisiert und dadurch die entsprechende freie Verbindung in der (+)- oder (-)-Form erhalten.

- 30 Jeweils nur das (*R*)- oder (*S*)-Enantiomer bzw. ein Gemisch zweier optisch aktiver, unter die allgemeine Formel (I) fallender diastereomerer Verbindungen wird auch dadurch erhalten, dass man die oben beschriebenen Synthesen mit jeweils einer geeigneten (*R*)- bzw. (*S*)-konfigurierten Reaktionskomponente durchführt.

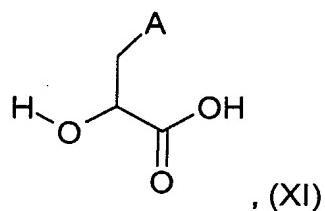
- Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel (III) erhält man, soweit sie nicht literaturbekannt oder gar käuflich sind, entsprechend den in der internationalen Patentanmeldung WO 98/11128 und DE 199 52 146 angegebenen Verfahren. Die
- 5 Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel (IV) sind käuflich. Verbindungen der allgemeinen Formel (V) lassen sich nach dem Peptidchemiker geläufigen Methoden aus geschützten Phenylalaninen und Aminen der allgemeinen Formel HNR^2R^3 herstellen.
- 10 Die zur Herstellung der optisch reinen Verbindungen der allgemeinen Formel (V) benötigen Phenylaninderivate können aus den Verbindungen der allgemeinen Formel



- 15 in der A wie eingangs erwähnt definiert ist und R eine unverzweigte Alkylgruppe, bevorzugt die Methyl- oder Ethylgruppe, darstellt, durch Racematspaltung hergestellt werden.

Diese Racematspaltung kann mit Hilfe enzymatischer Methoden durchgeführt werden, wobei nur ein Enantiomer des Racemates transformiert wird und das entstehende Gemisch dann mit Hilfe physikochemischer Methoden, bevorzugt mit Hilfe chromatographischer Methoden, getrennt wird. Ein geeignetes Enzymsystem für diesen Schritt stellt das Enzym Alcalase 2.4 L FG (Novozymes A/S; DK 2880 Bagsvaerd) dar. Die Verbindungen der allgemeinen Formel (X) können dann mit für 25 Peptidchemiker geläufigen Methoden in die enantiomerenreinen Verbindungen der allgemeinen Formel (V) überführt werden.

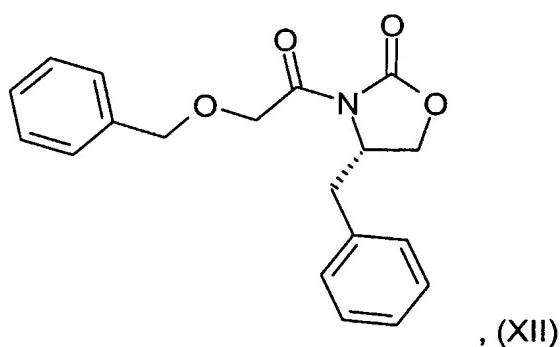
Falls die Gruppe X in Verbindungen der allgemeinen Formel (V) das Sauerstoffatom darstellt, können die für die Synthese benötigten Hydroxycarbonsäuren der 30 allgemeinen Formel



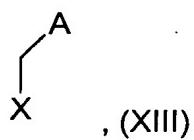
in der A wie eingangs erwähnt definiert ist, aus Verbindungen der allgemeinen
5 Formel (X) gewonnen werden, mit der Maßgabe, dass R das Wasserstoffatom
darstellt.

Unter der Maßgabe, dass der Rest A nicht die Amino- oder Methylaminogruppe
enthalten, können durch Diazotierung von Verbindungen der allgemeinen Formel (X)
10 mit einem geeigneten Diazotierungsreagenz, bevorzugt Natriumnitrit in saurem
Milieu, die Verbindungen der allgemeinen Formel (XI) erhalten werden. Bei Einsatz
enantiomerenreiner Verbindungen werden die entsprechenden enantiomerenreinen
Hydroxycarbonsäureverbindungen erhalten, wobei die Reaktion unter Retention der
Konfiguration abläuft.

15 Ein weiterer Zugang zu Verbindungen der allgemeinen Formel (XI), in der die Reste
A wie eingangs erwähnt definiert sind, besteht in der Alkylierung der Verbindung



20 mit entsprechend substituierten Benzylchloriden, Benzylbromiden oder Benzyliodiden
der allgemeinen Formel



in der A wie eingangs erwähnt definiert ist und X ein Chlor-, Brom- oder Jodatom bedeutet, in Analogie zu literaturbekannten Methoden (Michael T. Crimmins, Kyle A.

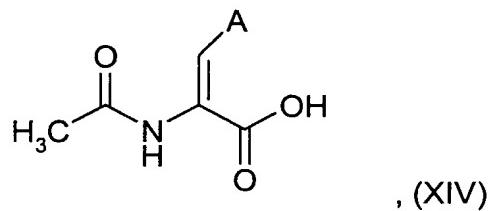
- 5 Emmitté und Jason D. Katz, Org. Lett. 2, 2165-2167 [2000]).

Die entstehenden diastereomeren Produkte können dann mit Hilfe physiko-chemischer Methoden, bevorzugt mit Hilfe chromatographischer Methoden, getrennt werden. Die hydrolytische Abspaltung des chiralen Auxiliars, Kupplung mit Aminen

- 10 der allgemeinen Formel HNR^2R^3 und Abspaltung der Benzylschutzgruppe eröffnet ebenfalls einen Zugang zu enantiomerenreinen Hydroxycarbonsäureverbindungen des allgemeinen Formel (V).

Verbindungen der allgemeinen Formel (XI), in der die Reste A wie eingangs erwähnt

- 15 definiert sind, können weiterhin durch Verkochen von 2-Acetylamino-3-phenyl-acrylsäuren der Formel



- 20 mittels starker Säuren und anschließender Reduktion der entstandenen 2-Hydroxy-3-phenyl-acrylsäuren erhalten werden.

Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel (VI) erhält man beispielsweise durch Umsetzung von Aminen der allgemeinen Formel HNR^2R^3 mit 2-(Alkoxy-carbonylmethyl)-3-aryl-propansäuren und anschließende hydrolytische Abspaltung der Alkylgruppe. Die erforderlichen 2-(Alkoxycarbonylmethyl)-3-aryl-propansäuren können in Analogie zu literaturbekannten Methoden (David A. Evans, Leester D. Wu, John J. M. Wiener, Jeffrey S. Johnson, David H. B. Ripin und Jason S. Tedrow, J.

Org.Chem 64, 6411-6417 [1999]; Saul G. Cohen und Aleksander Milovanovic, J. Am. Chem. Soc. 90, 3495-3502 [1968]; Hiroyuki Kawano, Youichi Ishii, Takao Ikariya, Masahiko Saburi, Sadao Yoshikawa, Yasuzo Uchida und Hidenori Kumobayashi, Tetrahedron Letters 28, 1905-1908 [1987]) hergestellt werden. Carbonsäuren der 5 allgemeinen Formel (VIII) können nach den in der WO 98/11128 angegebenen Verfahren aus allgemein zugänglichen Ausgangsmaterialien hergestellt werden.

Die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können, sofern sie geeignete basische Funktionen enthalten, insbesondere für pharmazeutische 10 Anwendungen in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, *p*-Toluolsulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, 15 Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Die vorliegende Erfindung betrifft Racemate, sofern die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nur ein Chiralitätselement besitzen. Die Anmeldung umfasst jedoch auch die einzelnen diastereomeren Antipodenpaare oder deren Gemische, 20 die dann vorliegen, wenn mehr als ein Chiralitätselement in den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) vorhanden ist, sowie die einzelnen optisch aktiven Enantiomeren, aus denen sich die erwähnten Racemate zusammensetzen.

Ebenfalls mit vom Gegenstand dieser Erfindung umfasst sind die erfindungsgemäßigen Verbindungen, einschließlich deren Salze, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Deuterium ausgetauscht sind. 25

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und deren physiologisch verträgliche Salze weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, die auf ihre selektiven CGRP-antagonistischen Eigenschaften zurückgehen. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren 30 Verwendung und deren Herstellung.

Die voranstehend genannten neuen Verbindungen und deren physiologisch verträgliche Salze besitzen CGRP-antagonistische Eigenschaften und zeigen gute Affinitäten in CGRP-Rezeptorbindungsstudien. Die Verbindungen weisen in den nachstehend beschriebenen pharmakologischen Testsystemen CGRP-antagonistische Eigenschaften auf.

Zum Nachweis der Affinität der voranstehend genannten Verbindungen zu humanen CGRP-Rezeptoren und ihrer antagonistischen Eigenschaften wurden die folgenden Versuche durchgeführt:

- 10 A. Bindungsstudien mit (den humanen CGRP-Rezeptor exprimierenden) SK-N-MC-Zellen
-

SK-N-MC-Zellen werden in "Dulbecco's modified Eagle Medium" kultiviert. Das
15 Medium konfluenter Kulturen wird entfernt. Die Zellen werden zweimal mit PBS-Puffer (Gibco 041-04190 M) gewaschen, durch Zugabe von PBS-Puffer, versetzt mit 0.02% EDTA, abgelöst und durch Zentrifugation isoliert. Nach Resuspension in 20 ml "Balanced Salts Solution" [BSS (in mM): NaCl 120, KCl 5.4, NaHCO₃ 16.2, MgSO₄ 0.8, NaHPO₄ 1.0, CaCl₂ 1.8, D-Glucose 5.5, HEPES 30, pH 7.40] werden die Zellen
20 zweimal bei 100 x g zentrifugiert und in BSS resuspendiert. Nach Bestimmung der Zellzahl werden die Zellen mit Hilfe eines Ultra-Turrax homogenisiert und für 10 Minuten bei 3000 x g zentrifugiert. Der Überstand wird verworfen und das Pellet in Tris-Puffer (10 mM Tris, 50 mM NaCl, 5 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, pH 7.40), angereichert mit 1% Rinderserum-Albumin und 0.1% Bacitracin, rezentrifugiert und
25 resuspendiert (1 ml / 1000000 Zellen). Das Homogenat wird bei -80°C eingefroren. Die Membranpräparationen sind bei diesen Bedingungen für mehr als 6 Wochen stabil.

Nach Auftauen wird das Homogenat 1:10 mit Assay-Puffer (50 mM Tris, 150 mM
30 NaCl, 5 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, pH 7.40) verdünnt und 30 Sekunden lang mit einem Ultra-Turrax homogenisiert. 230 µl des Homogenats werden für 180 Minuten bei Raumtemperatur mit 50 pM ¹²⁵I-Iodtyrosyl-Calcitonin-Gene-Related Peptide (Amersham) und ansteigenden Konzentrationen der Testsubstanzen in einem

Gesamtvolumen von 250 µl inkubiert. Die Inkubation wird durch rasche Filtration durch mit Polyethylenimin (0.1%) behandelte GF/B-Glasfaserfilter mittels eines Zellharvesters beendet. Die an Protein gebundene Radioaktivität wird mit Hilfe eines Gammacounters bestimmt. Als nichtspezifische Bindung wird die gebundene 5 Radioaktivität nach Gegenwart von 1 µM humanem CGRP-alpha während der Inkubation definiert.

Die Analyse der Konzentrations-Bindungskurven erfolgt mit Hilfe einer computergestützten nichtlinearen Kurvenanpassung.

10 Die eingangs erwähnten Verbindungen zeigen in dem beschriebenen Test IC₅₀-Werte ≤ 10000 nM.

B. CGRP-Antagonismus in SK-N-MC-Zellen

15 SK-N-MC-Zellen (1 Mio. Zellen) werden zweimal mit 250 µl Inkubationspuffer (Hanks' HEPES, 1 mM 3-Isobutyl-1-methylxanthin, 1% BSA, pH 7.4) gewaschen und bei 37°C für 15 Minuten vorinkubiert. Nach Zugabe von CGRP (10 µl) als Agonist in steigenden Konzentrationen (10⁻¹¹ bis 10⁻⁶ M) bzw. zusätzlich von Substanz in 3 bis 20 4 verschiedenen Konzentrationen wird nochmals 15 Minuten inkubiert.

Intrazelluläres cAMP wird anschließend durch Zugabe von 20 µl 1M HCl und Zentrifugation (2000 x g, 4°C für 15 Minuten) extrahiert. Die Überstände werden in flüssigem Stickstoff eingefroren und bei -20°C gelagert.

25 Die cAMP-Gehalte der Proben werden mittels Radioimmunassay (Fa. Amersham) bestimmt und die pA₂-Werte antagonistisch wirkender Substanzen graphisch ermittelt.

30 Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen in dem beschriebenen *in vitro* Testmodell CGRP-antagonistische Eigenschaften in einem Dosisbereich zwischen 10⁻¹² bis 10⁻⁵ M.

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen und deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren somit zur akuten und prophylaktischen Behandlung von Kopfschmerzen, insbesondere Migräne- bzw. Cluster-Kopfschmerz. Weiterhin beeinflussen die erfindungsgemäßen Verbindungen auch die folgenden Erkrankungen positiv:

Nicht-insulinabhängigen Diabetes mellitus ("NIDDM"), complex regional pain syndrome (CRPS1), cardiovaskuläre Erkrankungen, Morphintoleranz, Clostridiumtoxin-bedingte Durchfallerkrankungen, Erkrankungen der Haut, insbesondere thermische und strahlenbedingte Hautschäden inklusive Sonnenbrand, entzündliche

Erkrankungen, z.B. entzündliche Gelenkerkrankungen (Arthritis), neurogene Entzündungen der oralen Mucosa, entzündliche Lungenerkrankungen, allergische Rhinitis, Asthma, Erkrankungen, die mit einer überschießenden Gefäßerweiterung und dadurch bedingter verringelter Gewebedurchblutung einhergehen, z.B. Schock und Sepsis. Darüber hinaus zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine lindernde Wirkung auf Schmerzzustände im allgemeinen.

Die Symptomatik menopausaler, durch Gefäßerweiterung und erhöhten Blutfluss verursachter Hitzewallungen östrogendefizienter Frauen sowie hormonbehandelter Prostatakarzinompatienten wird durch die CGRP-Antagonisten der vorliegenden Anwendung präventiv und akut-therapeutisch günstig beeinflusst, wobei sich dieser Therapieansatz vor der Hormonsubstitution durch Nebenwirkungsarmut auszeichnet.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser oder subkutaner Gabe 0.01 bis 3 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0.01 bis 1 mg/kg Körpergewicht, bei oraler Gabe 0.01 bis 20 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0.1 bis 10 mg/kg Körpergewicht, und bei nasaler oder inhalativer Gabe 0.01 bis 10 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0.1 bis 10 mg/kg Körpergewicht, jeweils 1 bis 3 x täglich.

Sofern die Behandlung mit CGRP-Antagonisten oder/und CGRP-Release-Hemmern in Ergänzung zu einer üblichen Hormonsubstitution erfolgt, empfiehlt sich eine Verringerung der vorstehend angegebenen Dosierungen, wobei die Dosierung dann 1/5 der vorstehend angegebenen Untergrenzen bis zu 1/1 der vorstehend angegebenen Obergrenzen betragen kann.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen können entweder alleine oder gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen zur Behandlung von Migräne intravenös, subkutan, intramuskulär, intrarektal, intranasal, durch Inhalation, 5 transdermal oder oral erfolgen, wobei zur Inhalation insbesondere Aerosol-formulierungen geeignet sind. Die Kombinationen können entweder simultan oder sequentiell verabreicht werden.

- Als Kombinationspartner denkbare Wirkstoffklassen sind z.B. Angiotensin-II Rezeptorantagonisten, α -Agonisten und α -Antagonisten, 5-HT_{1B/1D}-Agonisten, AMPA-Antagonisten, schwachen Analgetica, Antidepressiva, Antiemetika, Antikonvulsiva, Antimuscarinika, β -Blocker, Calcium-Antagonisten, Corticosteroide, Ergot-Alkaloiden, Histamin-H1-Rezeptorantagonisten, Neurokinin-Antagonisten, Neuroleptika, nichtsteroidale Antiphlogistika, NO-Synthase-Hemmer, Prokinetika, 15 selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer oder andere Antimigränemitteln, die zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylen-glykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Dosieraerosole oder Zäpfchen eingearbeitet werden können.
- 20 Für die oben erwähnten Kombinationen kommen somit als weitere Wirksubstanzen beispielsweise die nicht-steroidalen Antiphlogistika Aceclofenac, Acemetacin, Acetyl-salicylsäure, Azathioprin, Diclofenac, Diflunisal, Fenbufen, Fenoprofen, Flurbiprofen, Ibuprofen, Indometacin, Ketoprofen, Leflunomid, Lornoxicam, Mefenaminsäure, Naproxen, Phenylbutazon, Piroxicam, Sulfasalazin, Tenoxicam, Zomepirac oder 25 deren physiologisch verträgliche Salze sowie Meloxicam und andere selektive COX2-Inhibitoren, wie beispielsweise Rofecoxib und Celecoxib, in Betracht.

Weiterhin können z.B. Candesartan, Eprosartan, Irbesartan, Losartan, Olmesartan,

Tasosartan, Telmisartan, Valsartan, Duloxetin, Ergotamin, Dihydroergotamin, Metoclopramid, Domperidon, Diphenhydramin, Cyclizin, Promethazin, Chlorpromazin, Vigabatrin, Timolol, Isomethepten, Pizotifen, Botox, Gabapentin, Topiramat, Riboflavin, Montelukast, Lisinopril, Prochlorperazin, Dexamethason, 5 Flunarizin, Dextropropoxyphen, Meperidin, Metoprolol, Propranolol, Nadolol, Atenolol, Clonidin, Indoramin, Carbamazepin, Phenytoin, Valproat, Amitriptylin, Lidocain oder Diltiazem und andere 5-HT_{1B/1D}-Agonisten wie z.B. Almotriptan, Avitriptan, Donitriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan und Zolmitriptan sowie deren physiologisch verträgliche Salze verwendet werden.

10 Die Dosis für diese Wirksubstanzen beträgt hierbei zweckmäßigerweise 1/5 der üblicherweise empfohlenen niedrigsten Dosierung bis zu 1/1 der normalerweise empfohlenen Dosierung, also beispielsweise 20 bis 100 mg Sumatriptan.

15 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als wertvolle Hilfsmittel zur Erzeugung und Reinigung (Affinitätschromatographie) von Antikörpern sowie, nach geeigneter radioaktiver Markierung, beispielsweise durch Tritiierung geeigneter Vorstufen, beispielsweise durch katalytische Hydrierung mit Tritium oder Ersatz von Halogenatomen durch Tritium, 20 in RIA- und ELISA-Assays und als diagnostische bzw. analytische Hilfsmittel in der Neurotransmitter-Forschung.

Experimenteller Teil

25 Für die hergestellten Verbindungen liegen in der Regel IR-, ¹H-NMR und/oder Massenspektren vor. Wenn nicht anders angegeben, werden R_f-Werte unter Verwendung von DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F254 (E. Merck, Darmstadt, Artikel-Nr. 1.05714) ohne Kammersättigung bestimmt. Die unter der Bezeichnung Alox ermittelten R_f-Werte werden unter Verwendung von DC-Fertigplatten Aluminiumoxid 30 60 F254 (E. Merck, Darmstadt, Artikel-Nr. 1.05713) ohne Kammersättigung bestimmt. Die bei den Fliessmitteln angegebenen Verhältnisse beziehen sich auf Volumeneinheiten der jeweiligen Lösungsmittel. Die angegebenen Volumeneinheiten bei NH₃ beziehen sich auf eine konzentrierte Lösung von NH₃ in Wasser.

Soweit nicht anders vermerkt sind die bei den Aufarbeitungen der Reaktionslösungen verwendeten Säure-, Basen- und Salzlösungen wässrige Systeme der angegebenen Konzentrationen.

Zu chromatographischen Reinigungen wird Kieselgel der Firma Millipore (MATREX™, 35-70 µm) verwendet. Zu chromatographischen Reinigungen wird Alox (E. Merck, Darmstadt, Aluminiumoxid 90 standardisiert, 63-200 µm, Artikel-Nr: 1.01097.9050) verwendet.

Die angegebenen HPLC-Daten werden unter nachstehend angeführten Parametern gemessen:

Analytische Säule: Zorbax-Säule (Agilent Technologies), SB (Stable Bond) - C18; 3.5 µm; 4.6 x 75 mm; Säulentemperatur: 30°C; Fluss: 0.8 mL / min; Injektionsvolumen: 5 µL; Detektion bei 254 nm

Methode A:

15

Zeit (min)	Volumenprozent Wasser (mit 0.1% Ameisensäure)	Volumenprozent Acetonitril (mit 0.1% Ameisensäure)
0	90	10
9	10	90
10	10	90
11	90	10

Bei präparativen HPLC-Reinigungen werden in der Regel die gleichen Gradienten verwendet, die bei der Erhebung der analytischen HPLC-Daten benutzt wurden.

Die Sammlung der Produkte erfolgt massengesteuert, die Produkt enthaltenden

20 Fraktionen werden vereinigt und gefriergetrocknet.

Falls nähere Angaben zur Konfiguration fehlen, bleibt offen, ob es sich um reine Enantiomere handelt oder ob partielle oder gar völlige Racemisierung eingetreten ist.

In den Versuchsbeschreibungen werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

25

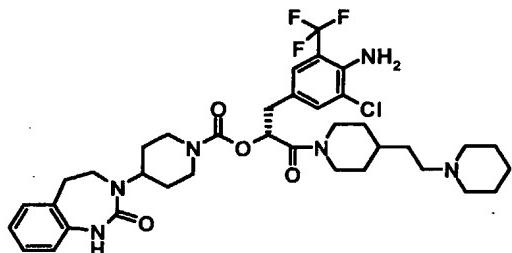
abs. absolutiert

Boc	<i>tert</i> .-Butoxycarbonyl
CDI	<i>N,N'</i> -Carbonyldiimidazol
CDT	1,1'-Carbonyldi-(1,2,4-triazol)
Cyc	Cyclohexan
5 DCM	Dichlormethan
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
EtOAc	Essigsäureethylester
EtOH	Ethanol
10 halbkonz.	halbkonzentriert
HCl	Salzsäure
HOAc	Essigsäure
HOEt	1-Hydroxybenzotriazol-hydrat
i. vac.	in vacuo (im Vakuum)
15 KOH	Kaliumhydroxid
konz.	konzentriert
MeOH	Methanol
NaCl	Natriumchlorid
NaOH	Natriumhydroxid
20 NMP	N-Methylpyrrolidon
org.	organisch
PE	Petrolether
RT	Raumtemperatur
TBME	<i>tert</i> .-Butyl-methylether
25 TBTU	2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-Tetrafluorborat
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran

Beispiel 1

30

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-2-[4-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-piperidin-1-yl]-ethylester



(1a) (E)-2-Acetylaminomethyl-3-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-acrylsäure

5 Eine Mischung aus 50.0 g (224 mmol) 4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzaldehyd, 39.3 g (335 mmol) N-Acetylglycin, 27.5 g (335 mmol) Natriumacetat und 200 ml Acet-anhydrid wurde 2 Stunden in einem Ölbad bei 128°C Ölbadtemperatur gerührt. Nach Abkühlen auf 90°C Ölbadtemperatur wurden 100 ml Wasser zugetropft und die entstehende Suspension auf eine Mischung aus 1000 ml Wasser und 500 ml Toluol
10 gegeben. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt, mit 300 ml Toluol und 500 ml Wasser gewaschen und im Umlufttrockenschrank bei 60°C über Nacht getrocknet.

Ausbeute: 51.0 g (71% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 323 / 325 (Cl)

15

(1b) (E)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-acrylsäure

51.0 g (158 mmol) (E)-2-Acetylaminomethyl-3-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-acrylsäure, gelöst in 408 ml NMP, wurden mit 612 ml wässriger 4-molarer Salzsäurelösung versetzt und 3 Stunden bei einer Badtemperatur von 130°C gerührt. Das
20 Reaktionsgemisch wurde abgekühlt und unter Rühren auf 2000 ml Wasser gegossen. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt, mit 400 ml Wasser gewaschen, bei 60°C über Nacht getrocknet und aus 1000 ml siedendem Toluol umkristallisiert.

Ausbeute: 24.2 g (54% der Theorie)

25 MS: (M)⁺ = 281 / 283 (Cl)

(1c) (R)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-propionsäure

Zu einer auf -20°C gekühlten Mischung aus 24.5 g (86.9 mmol) (E)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-acrylsäure, 12.1 ml (86.9 mmol) Triethylamin

und 98 ml THF wurde unter Stickstoff Schutzgas 33,5 g (104.3 mmol) (-)-DIP-chlorid gelöst in 195 ml THF zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1.5 Stunden bei -20°C gerührt, auf Raumtemperatur gebracht und unter verminderter Druck eingeengt. Der Rückstand wurde mit 200 ml wässriger 1-molarer Natronlauge und 150 ml

- 5 TBME versetzt und gut verrührt. Die wässrige Phase wurde abgetrennt, unter Röhren mit 2-molarer Salzsäurelösung angesäuert und zweimal mit je 250 ml TBME extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Aktivkohle filtriert und unter verminderter Druck eingeengt. Der Rückstand wurde mit 500 ml Wasser zum Sieden erhitzt und die heiße Lösung über Celite klar filtriert. Der bei Raumtemperatur
10 entstehende Niederschlag wurde abgesaugt und im Umlufttrockenschrank bei 65°C getrocknet.

Ausbeute: 14.3 g (58% der Theorie)

MS: $(M+H)^+ = 284 / 286$ (Cl)

- 15 (1d) (R)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-propionsäure-ethylester

Eine Mischung aus 14.3 g (50.0 mmol) (R)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-propionsäure und 100 ml Ethanol wurde mit 100 ml einer ca. 12-molaren ethanolischen Salzsäurelösung versetzt und über Nacht gerührt. Das
20 Reaktionsgemisch wurde unter verminderter Druck eingeengt.

Ausbeute: 15.7 g (100% der Theorie)

MS: $(M+H)^+ = 312 / 314$ (Cl)

- (1e) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-ethoxycarbonyl-ethyl-ester

Zu der Mischung aus 3.1 g (25.6 mmol) DMAP und 70 ml Pyridin wurden unter Stickstoff Schutzgas 5.2 g (25.6 mmol) Chlorameisensäure-4-nitrophenylester zugegeben und 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 8.0 g (25.7 mmol) (R)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-propionsäureethyl-ester, gelöst in 30 ml Pyridin, langsam bei Raumtemperatur zugetropft, das Reaktionsgemisch 2 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt, 6.3 g (25.6 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on als Festsubstanz zugegeben

und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter verminderem Druck eingeengt und zwischen 200 ml Essigester und 200 ml wässriger 10%-iger Zitronensäurelösung verteilt. Die organische Phase wurde zweimal mit je 200 ml 10%-iger Zitronensäurelösung und fünfmal mit je 150 ml 15%-
5 iger wässriger Kaliumcarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter verminderem Druck eingeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 5.0 g (33% der Theorie)

MS: $(M+H)^+ = 583 / 585$ (Cl)

10

(1f) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-carboxyethylester

Zu der Mischung aus 13.0 g (22.3 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]-[1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-ethoxycarbonyl-ethylester und 120 ml THF wurde eine Lösung von 804 mg (33.5 mmol) Lithiumhydroxid gelöst in 80 ml Wasser zugetropft. Das Gemisch wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, unter verminderem Druck von THF befreit, mit 150 ml Wasser versetzt, und durch Zugabe von wässriger 4-molarer Salzsäurelösung angesäuert. Danach wurde die wässrige Phase mit 300 ml Essigester extrahiert, die organische Phase getrocknet und unter verminderem Druck eingeengt. Der Rückstand wurde aus 50 ml Isopropanol umkristallisiert.
20

Ausbeute: 5.3 g (43% der Theorie)

(1g) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-2-[4-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-piperidin-1-yl]-ethylester

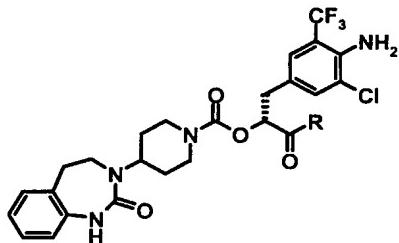
Eine Mischung aus 100 mg (0.18 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]-[1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-carboxyethylester, 35.3 mg (0.18 mmol) 4-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-piperidin,
30 64.2 mg (0.20 mmol) TBTU, 0.028 ml (0.20 mmol) Triethylamin und 2.0 ml DMF wurde 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde säulenchromatographisch aufgereinigt.

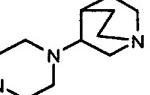
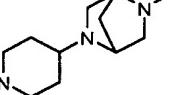
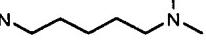
Ausbeute: 84 mg (64% der Theorie)

MS: $(M+H)^+ = 733 / 735$ (Cl)

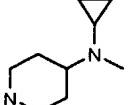
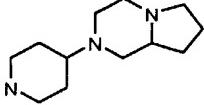
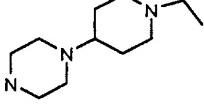
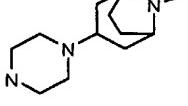
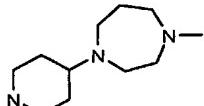
Retentionzeit HPLC: 6.5 min (Methode A)

Analog wurden folgende Verbindungen aus jeweils 100 mg 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetra-
5 hydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(4-amino-3-chlor-5-
trifluormethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester und der entsprechenden Menge an Amin
hergestellt:



Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC (Methode)
1.1		15	732/734 [M+H] ⁺	6.0 min (A)
	4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester			
1.2		74	732/734 [M+H] ⁺	5.5 min (A)
	4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(5-methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester			
1.3		92	667/669 [M+H] ⁺	5.9 min (A)
	4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-(5-dimethylamino-pentylcarbamoyl)-ethylester			

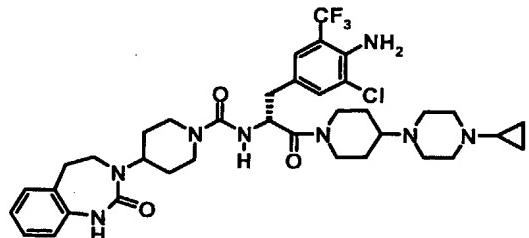
Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC (Methode)
1.4		65	748/750 [M+H] ⁺	5.5 min (A)
1.5		61	776/778 [M+H] ⁺	6.3 min (A)
1.6		54	746/748 [M+H] ⁺	5.3 min (A)
1.7		82	734/736 [M+H] ⁺	5.3 min (A)
1.8		61	741/743 [M+H] ⁺	6.7 min (A)

Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC (Methode)
<i>(R)</i> -1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-(7-dimethylaminomethyl-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-2-oxo-ethylester				
1.9		45	691/693 [M+H] ⁺	6.3 min (A)
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure- <i>(R)</i> -1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(cyclopropyl-methyl-amino)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester				
1.10		62	746/748 [M+H] ⁺	5.9 min (A)
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure- <i>(R)</i> -1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(hexahydro-pyrrolo[1,2-a]-pyrazin-2-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester				
1.11		37	734/736 [M+H] ⁺	5.3 min (A)
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure- <i>(R)</i> -1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(1-ethyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester				
1.12		22	746/748 [M+H] ⁺	5.4 min (A)
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure- <i>(R)</i> -1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]-oct-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester				
1.13		16	734/736 [M+H] ⁺	5.4 min (A)
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-				

Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC (Methode)
<i>(R)</i> -1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester				
1.14		88	677/679 [M+H] ⁺	5.4 min (A)
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure- <i>(R)</i> -1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-(4-cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethylester				
1.15		53	719/721 [M+H] ⁺	6.5 min (A)
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure- <i>(R)</i> -1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-(4-azepan-1-yl-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethylester				
1.16		68	707/709 [M+H] ⁺	6.0 min (A)
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure- <i>(R)</i> -1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-(4-morpholin-4-yl-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethylester				
1.17		33	688/690 [M+H] ⁺	6.2 min (A)
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure- <i>(R)</i> -1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-(4-imidazol-1-yl-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethylester				

Beispiel 24-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-*{(R)}*-

1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-cyclopropyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid



5

(2a) (R)-2-Amino-3-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-propionsäure-ethyl-ester

Eine Lösung von 3.5 g (10.97 mmol) (R)-2-Amino-3-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-propionsäure in 100 mL EtOH und 70 mL ethanolischer Salzsäurelösung (11.5 M) wurde über Nacht bei RT gerührt. Man engte i. vac. ein, nahm den Rückstand in 150 mL Wasser auf, versetzte mit 30 mL 15%-iger K_2CO_3 -Lösung, extrahierte mit 150 mL EtOAc, trennte die organische Phase ab und trocknete diese über Na_2SO_4 . Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels erhielt man das gewünschte Produkt.

15 Ausbeute: 3.5 g (92% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 311/313$ (Cl)

(2b) (R)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino)-propionsäureethylester

20 Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 3.2 g (10.2 mmol) (R)-2-Amino-3-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-propionsäureethylester und 1.8 mL (10.3 mmol) Ethyl-diisopropylamin in 150 mL THF wurden 1.8 g (11.0 mmol) CDT zugegeben und das Reaktionsgemisch 45 min bei dieser Temperatur und nach Entfernen des Eisbades weitere 30 min gerührt. Dann erfolgte die Zugabe von 2.5 g (10.2 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on, suspendiert in 50 mL THF. Zur Reaktionslösung wurden 40 mL DMF zugegeben und diese 2 h bei 80°C gerührt. Man engte i. vac. ein, versetzte mit 200 mL EtOAc und 200 mL 10% Zitronensäure-Lösung, trennte die organische Phase ab, extrahierte diese mit 150 mL $NaHCO_3$ -Lösung und trocknete über Na_2SO_4 . Nach Entfernen des Trocken- und Lösungs-

mittels erhielt man das gewünschte Produkt.

Ausbeute: 5.9 g (100% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 582/584$ (Cl)

R_f : 0.4 (Kieselgel, EtOAc)

5

(2c) (R)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl-amino]-propionsäure

Zu einer Suspension von 6.0 g (10.31 mmol) (R)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-

10 amino)-propionsäureethylester in 50 mL THF wurde eine Lösung von 0.64 g (15 mmol) Lithiumhydroxid Hydrat in 100 mL Wasser gegeben. Zu dieser Suspension wurden erneut jeweils 100 mL Wasser und THF gegeben, wobei sich nach 5 min eine Lösung bildete. Man rührte 1 Stunde bei RT, zog das THF i.vac. ab, verdünnte mit 100 mL Wasser und tropfte unter Eiskühlung 1 M wässriger Salzsäurelösung bis 15 zur sauren Reaktion zu. Die ausgefallene Substanz wurde filtriert, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet.

Ausbeute: 5.5 g (96% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 554/556$ (Cl)

20 (2d) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-[(R)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-cyclopropyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid

Zu einer Lösung von 500 mg (0.90 mmol) (R)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-

25 amino)-propionsäure in 100 mL THF wurden 321 mg (1.0 mmol) TBTU, 0.28 mL (2.0 mmol) Triethylamin und 200 mg (0.9 mmol) 1-Cyclopropyl-4-piperidin-4-yl-piperazin gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde unter verminderter Druck eingeengt, der Rückstand zwischen 150 ml Essigester und 150 ml 15%-iger wässriger Kaliumcarbonatlösung verteilt, die organische 30 Phase abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und unter verminderter Druck eingeengt. Der Rückstand wurde anschließend säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel, Gradient aus Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak von 100/0/0 auf 0/90/10 innerhalb von 60 Minuten). Die entsprechenden Fraktionen wurden unter

vermindertem Druck eingeengt, der Rückstand mit 50 ml Diisopropylether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 440 mg (65% der Theorie)

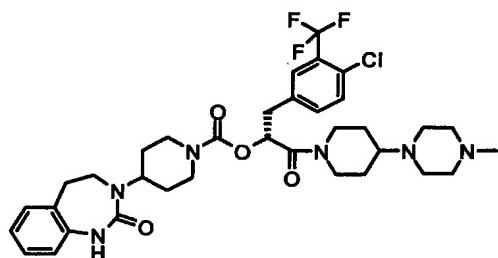
ESI-MS: $(M+H)^+ = 746/748$ (Cl)

5 R_f : 0.55 (Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 90/10/1)

Beispiel 3

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-

10 1-(4-chlor-3-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester



15 (3a) (*E*)-2-Acetylmino-3-(4-chlor-3-trifluormethyl-phenyl)-acrylsäure

Hergestellt analog Beispiel 1a.

Ausbeute: 75% der Theorie

ESI-MS: $(M+H)^+ = 308 / 310$ (Cl)

20 (3b) (*E*)-3-(4-Chlor-3-trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-acrylsäure

Hergestellt analog Beispiel 1b.

Ausbeute: 55% der Theorie

MS: $(M-H)^- = 265 / 267$ (Cl)

25 (3c) (*R*)-3-(4-Chlor-3-trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-propionsäure

Hergestellt analog Beispiel 1c.

Ausbeute: 64% der Theorie

ESI-MS: $(M-H)^- = 267 / 269$ (Cl)

(3d) (R)-3-(4-Chlor-3-trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-propionsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 1d.

Ausbeute: 78% der Theorie

ESI-MS: $(M)^+ = 282 / 284$ (Cl)

5

(3e) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-chlor-3-trifluormethyl-phenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylester

Hergestellt analog Beispiel 1e.

Ausbeute: 22% der Theorie

10 ESI-MS: $(M+H)^+ = 554 / 556$ (Cl)

(3f) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-chlor-3-trifluormethyl-phenyl)-1-carboxyethylester

Hergestellt analog Beispiel 1f.

15 Ausbeute: 77% der Theorie

ESI-MS: $(M+H)^+ = 540 / 542$ (Cl)

(3g) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-chlor-3-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-
piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester

Hergestellt an analog Beispiel 1g.

Ausbeute: 40% der Theorie

ESI-MS: $(M+H)^+ = 705 / 707$ (Cl)

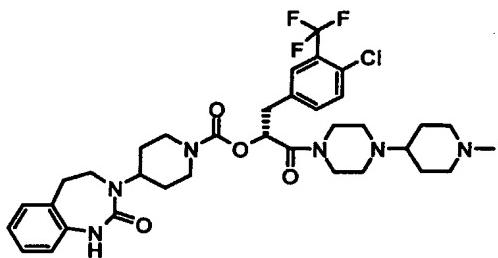
R_f: 0.4 (Methylenchlorid/Cyclohexan/Methanol/Ammoniak = 70/15/15/2)

25

Beispiel 3.1

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-chlor-3-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester

30



Hergestellt analog Beispiel 3g.

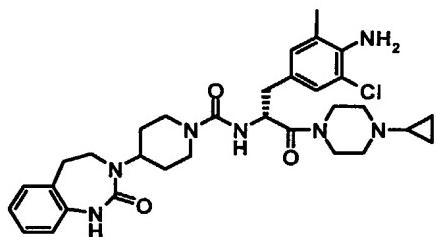
Ausbeute: 26% der Theorie

5 ESI-MS: $(M+H)^+ = 705 / 707$ (Cl)

R_f : 0.4 (Methylenchlorid/Cyclohexan/Methanol/Ammoniak = 70/15/15/2)

Beispiel 4

- 10 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-methyl-benzyl)-2-(4-cyclopropyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid
-



15

(4a) (E)-2-Acetylamoно-3-(4-amino-3-chlor-5-methyl-phenyl)-acrylsäuremethylester

Unter Stickstoff Schutzgas wurde zu der Mischung aus 25.0 g (113 mmol) 4-Brom-2-chlor-6-methyl-anilin, 19.9 g (136 mmol) 2-Aacetamidoacrylsäuremethylester, 350 ml Triethylamin und 150 ml Acetonitril bei Raumtemperatur 2.02 g (9.0 mmol) Palladium(II)acetat sowie 2.82 g (9.0 mmol) Tri-o-tolylphosphin gegeben. Das Reaktions-

20 gemisch wurde 18 Stunden bei 80°C gerührt, unter verminderter Druck eingeengt, der Rückstand mit je 600 ml Dichlormethan und Wasser versetzt und vom unlöslichen Niederschlag abfiltriert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, unter verminderter Druck eingeengt und anschließend mit 200 ml 25 Essigester/Cyclohexan (3/1) versetzt. Der unlösliche Anteil wurde abgesaugt und die

Mutterlauge säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt. Die entsprechenden Fraktionen wurden unter verminderter Druck eingeengt und mit dem zuvor abgesaugten, unlöslichen Anteil vereinigt.

Ausbeute: 20.7 g (64% der Theorie)

5 MS: $(M-H)^- = 281 / 283$ (Cl)

(4b) 2-Acetylamino-3-(4-amino-3-chlor-5-methyl-phenyl)-propionsäuremethylester

20.6 g (73.0 mmol) (*E*)-2-Acetylamino-3-(4-amino-3-chlor-5-methyl-phenyl)-acrylsäuremethylester, 0.445 g (0.90 mmol) Bis(1,5-cyclooctadien)-di-rhodium(I)-dichlorid,

10 0.744 g (1.8 mmol) 1,3-Bis(diphenylphosphino)-propan wurden in 400 ml entgastem Methanol und 12 ml entgastem Triethylamin gelöst und anschließend bei Raumtemperatur und 3 bar Wasserstoffdruck hydriert. Das Reaktionsgemisch wurde unter verminderter Druck eingeengt und in Essigester aufgenommen. Vom unlöslichen Niederschlag wurde abgesaugt und das Filtrat unter verminderter Druck

15 eingeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgereinigt.

Ausbeute: 21.1 g (quantitativ)

MS: $(M+H)^+ = 285 / 287$ (Cl)

(4c) (R)-2-Acetylamino-3-(4-amino-3-chlor-5-methyl-phenyl)-propionsäuremethyl-ester

Zu einer 37°C warmen Lösung von 27.3 g (178 mmol) Dinatriumhydrogenphosphat Dihydrat in 1000 mL Wasser wurden 22 mL Alcalase 2.4 L FG (Novozymes A/S; DK 2880 Bagsvaerd) gegeben und mittels Zugabe von Natriumdihydrogenphosphat Dihydrat ein pH-Wert von 7.5 eingestellt. Anschließend wurde bei 37°C unter Rühren

25 21.1 g (74 mmol) 2-Acetylamino-3-(4-amino-3-chlor-5-methyl-phenyl)-propionsäuremethylester gelöst in 210 mL Aceton zugetropft. Der pH-Wert des Reaktionsgemisches wurde dabei durch Zugabe von 1 M NaOH stets in einem Bereich von pH 7.4 bis pH 7.6 gehalten. Nach erfolgter Zugabe wurde 3 h bei 37 °C nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 500 ml 15%-iger Kaliumcarbonat-Lösung versetzt

30 und zweimal mit je 250 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, unter verminderter Druck eingeengt und säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 2.57 g (12% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 285 / 287$ (Cl)

(4d) (R)-2-Amino-3-(4-amino-3-chlor-5-methyl-phenyl)-propionsäureethylester

Eine Mischung aus 2.6 g (9.0 mmol) (R)-2-Acetylamino-3-(4-amino-3-chlor-5-methyl-phenyl)-propionsäuremethylester und 15 ml 4-molare Salzsäurelösung wurde 6 Stunden am Rückfluss gekocht, das Reaktionsgemisch unter verminderter Druck eingeengt und mit 15 ml 12-molare ethanolische Salzsäurelösung 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zur Trockene eingeengt, der Rückstand mit 50 ml Wasser aufgenommen und mit 50 ml Essigester extrahiert. Die wässrige Phase wurde durch Zugabe von Kaliumcarbonat alkalisch gestellt und wiederholt mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Essigester-Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und unter verminderter Druck eingeengt.

Ausbeute: 2.09 g (90% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 257 / 259$ (Cl)

15

(4e) (R)-3-(4-Amino-3-chlor-5-methyl-phenyl)-2-{{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäureethyl-ester

Eine eisgekühlte Mischung aus 2.09 g (8.1 mmol) (R)-2-Amino-3-(4-amino-3-chlor-5-methyl-phenyl)-propionsäureethylester und 100 ml DMF wurde mit 1.6 g (9.7 mmol) CDT versetzt und 30 Minuten unter Eiskühlung gerührt. Anschließend wurde unter Eiskühlung 2.0 g (8.1 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[d][1,3]diazepin-2-on, gelöst in 80 ml DMF, zugetropft und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 300 ml Eiswasser gegossen, der Niederschlag abgesaugt und im Umlufttrockenschrank bei 30°C getrocknet.

Ausbeute: 4.1 g (95% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 528 / 530$ (Cl)

(4f) (R)-3-(4-Amino-3-chlor-5-methyl-phenyl)-2-{{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure

Die Mischung aus 4.1 g (7.8 mmol) (R)-3-(4-Amino-3-chlor-5-methyl-phenyl)-2-{{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäureethylester, 60 ml Methanol und 60 ml THF wurde mit einer Lösung von

1.5 g (36.8 mmol) Lithiumhydroxid in 30 ml Wasser versetzt und 20 Stunden bei 40°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter verminderem Druck eingeengt, der Rückstand in 50 ml Wasser aufgenommen und durch Zugabe von 2-molarer Salzsäurelösung sauer gestellt. Der entstehende Niederschlag wurde abgesaugt und
5 im Umlufttrockenschrank bei 35°C getrocknet.

Ausbeute: 3.6 g (94% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 500 / 502$ (Cl)

10 (4g) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-[(R)-1-(4-amino-3-chlor-5-methyl-benzyl)-2-(4-cyclopropyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid

Zu der Mischung aus 100 mg (0.20 mmol) (R)-3-(4-Amino-3-chlor-5-methyl-phenyl)-2-[(4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl)-amino]-propionsäure, 10 ml THF, 1 ml DMF wurde 0.1 ml Diisopropylethylamin, 64.2 mg (0.20 mmol) TBTU und 27.0 mg (0.20 mmol) HOBt gegeben, 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 80 mg (0.60 mmol) 1-Cyclopropyl-piperazin versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit 20 ml halbgesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und zweimal mit je 20 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit 20 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter verminderem Druck eingeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel aufgereinigt.
20

Ausbeute: 89.5 mg (74% der Theorie)

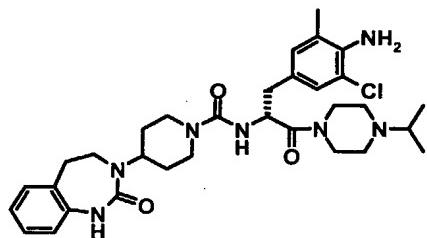
ESI-MS: $(M+H)^+ = 608 / 610$ (Cl)

25

Beispiel 4.1

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(R)-1-(4-amino-3-chlor-5-methyl-benzyl)-2-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid

30



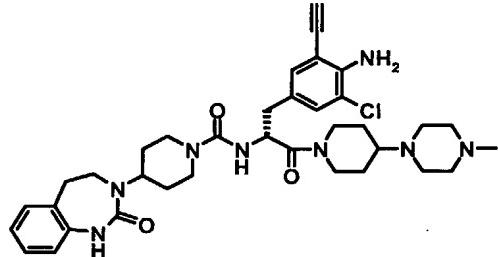
Hergestellt analog Beispiel 4g.

Ausbeute: 65% der Theorie)

5 ESI-MS: $(M+H)^+ = 610 / 612$ (Cl)

Beispiel 5

10 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(R)-1-(4-amino-3-chlor-5-ethinyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid



15 (5a) (E)-2-Acetylamo-3-(4-amino-3-chlor-phenyl)-acrylsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 4a.

Ausbeute: 56% der Theorie

MS: $(M+H)^+ = 269 / 271$ (Cl)

20 (5b) 2-Acetylamo-3-(4-amino-3-chlor-phenyl)-propionsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 4b.

Ausbeute: 100% der Theorie

(5c) (R)-2-Acetylamo-3-(4-amino-3-chlor-phenyl)-propionsäuremethylester

25 Hergestellt analog Beispiel 4c.

Ausbeute: 39% der Theorie

MS: $(M+H)^+ = 271 / 273$ (Cl)

(5d) (R)-2-Amino-3-(4-amino-3-chlor-phenyl)-propionsäureethylester

5 Hergestellt analog Beispiel 4d.

Ausbeute: 80% der Theorie

MS: $(M+H)^+ = 243 / 245$ (Cl)

(5e) (R)-2-Amino-3-(4-amino-3-chlor-5-iod-phenyl)-propionsäureethylester

10 Zu der Mischung aus 1.95 g (7.7 mmol) Iod, 2.4 g (7.7 mmol) Silbersulfat und 70 ml Ethanol wurde eine Lösung von 1.85 g (7.6 mmol) (R)-2-Amino-3-(4-amino-3-chlor-phenyl)- propionsäureethylester zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 4 Tage bei Raumtemperatur gerührt, nochmals mit einer Lösung von 195 mg (0.77 mmol) Iod und 240 mg (0.77 mmol) Silbersulfat in 10 ml Ethanol versetzt und weitere 3 Tage
15 gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert, das Filtrat unter verminderterem Druck eingeengt, mit 100 ml 15%-iger Kaliumcarbonatlösung versetzt und zweimal mit je 100 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und über Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt.

20 Ausbeute: 1.5 g (54% der Theorie)

MS: $(M+H)^+ = 369 / 371$ (Cl)

(5f) (R)-2-Amino-3-(4-amino-3-chlor-5-trimethylsilanyl-ethinyl-phenyl)-propion-säureethylester

25 Unter Argon-Schutzgas wurde eine Mischung aus 235 mg (0.64 mmol) (R)-2-Amino-3-(4-amino-3-chlor-5-iod-phenyl)-propionsäureethylester, 45.9 mg (0.064 mmol) Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)-dichlorid, 6.0 mg (0.032 mmol) Kupfer(I)- iodid und 15 ml Triethylamin mit 0.19 ml (1.32 mmol) Trimethylsilylacetylen versetzt und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 30 ml
30 Wasser versetzt und mit 40 ml Essigester extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, unter verminderterem Druck eingeengt und der Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel aufgereinigt.

Ausbeute: 168 mg (78% der Theorie)

MS: $(M+H)^+ = 339 / 341$ (Cl)

- 5 (5g) (R)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trimethyl[silanyl]ethinyl-phenyl)-2-[{4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäureethylester

Hergestellt analog Beispiel 4e.

Ausbeute: 89% der Theorie

ESI-MS: $(M+H)^+ = 610 / 612$ (Cl)

- 10 (5h) (R)-3-(4-Amino-3-chlor-5-ethinyl-phenyl)-2-[{4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure

Herstellung analog Beispiel 4f.

Ausbeute: 91% der Theorie

ESI-MS: $(M+H)^+ = 510 / 512$ (Cl)

15

- (5i) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(R)-1-(4-amino-3-chlor-5-ethinyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid

Herstellung analog Beispiel 4g.

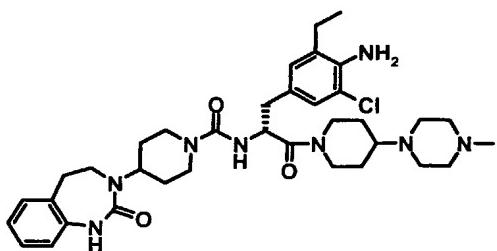
- 20 Ausbeute: 75% der Theorie

ESI-MS: $(M+H)^+ = 675 / 677$ (Cl)

Retentionszeit (HPLC): 5.4 min (Methode A)

Beispiel 6

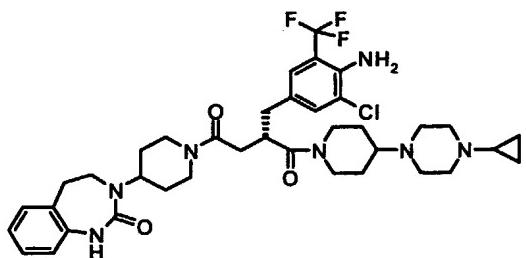
- 25 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(R)-1-(4-amino-3-chlor-5-ethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid



- 54 mg (73.0 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-<{(R)-1-(4-amino-3-chlor-5-ethinyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid, 10 mg (0.02 mmol) Bis(1,5-cyclooctadien)-di-rhodium(I)-dichlorid, 16.5 mg (0.04 mmol) 1,3-Bis(diphenylphosphino)-propan wurden in 10 ml entgastem Methanol und 0.1 ml entgastem Triethylamin gelöst und anschließend 2 Stunden bei Raumtemperatur und 3 bar Wasserstoffdruck hydriert. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingeengt und in Essigester aufgenommen. Vom unlöslichen Niederschlag wurde abgesaugt und das Filtrat unter vermindertem Druck eingeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgereinigt.
- Ausbeute: 23.3 mg (43% der Theorie)
- MS: $(M+H)^+ = 679 / 681$ (Cl)
- 15 Retentionszeit (HPLC): 5.4 min (Methode A)

Beispiel 7

- (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-cyclopropyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butane-1,4-dion



(7a) 1-Benzyl-4-cyclopropyl-piperazin

Eine gerührte und im Eisbad gekühlte Mischung aus 1.946 ml (10.5 mmol) Benzylpiperidon, 3.0 g (10.4 mmol) 1-Cyclopropyl-piperazin und 300 ml DCM wurde portionsweise mit 5.58 g (25.0 mmol) Natriumacetoxymethyldiborhydrid versetzt und über

5 Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend mit 60 ml 1-molarer Natronlauge versetzt, die organische Phase abgetrennt und unter verminderterem Druck eingeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch über Alox aufgereinigt (Fließmittel: Petrolether / Essigester = 4 / 1).

Ausbeute: 1.50 g (48% der Theorie)

10 MS: $(M)^+ = 300$

R_f : 0.75 (PE / EtOAc = 1 / 1)

(7b) 1-Cyclopropyl-4-piperidin-4-yl-piperazin

1.5 g (5.0 mmol) 1-Benzyl-4-cyclopropyl-piperazin in 50 ml Methanol wurde unter
15 Zugabe von 250 mg Palladium auf Kohle (10%) 7 Stunden bei RT und 5 bar Druck
hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, die Mutterlauge unter verminderterem Druck
eingeengt.

Ausbeute: 1.05g (100% der Theorie)

MS: $(M)^+ = 210$

20

(7c) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-cyclopropyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butane-1,4-dion

Eine Mischung aus 499 mg (0.90 mmol) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethylbenzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure, 199 mg (0.95 mmol) 1-Cyclopropyl-4-piperidin-4-yl-piperazin, 321 mg (1.00 mmol) TBTU, 0.277 ml Triethylamin und 100 ml THF wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter verminderterem Druck eingeengt und der Rückstand zwischen 150 ml Essigester und 150 ml 15%-iger
30 Kaliumcarbonatlösung verteilt. Die organische Phase wurde abgetrennt, getrocknet und unter verminderterem Druck eingeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel aufgereinigt.

Ausbeute: 360.0 mg (54% der Theorie)

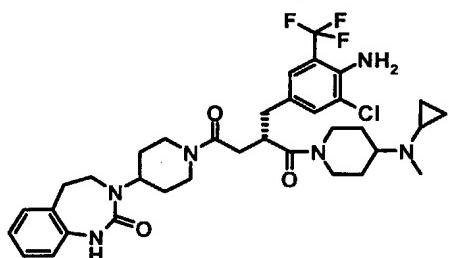
MS: $(M+H)^+ = 744 / 746$ (Cl)

R_f : 0.55 (DCM/MeOH/wäss. Ammoniak = 90/10/1)

Beispiel 8

5

(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(cyclopropyl-methyl-amino)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



10

Eine Mischung aus 500 mg (0.90 mmol) (S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure, 207 mg (0.91 mmol) Cyclopropyl-methyl-piperidin-4-yl-amin Dihydrochlorid, 385 mg (1.20 mmol) TBTU, 0,695 ml Triethylamin, 50 ml DMF und 50 ml THF wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter verminderterem Druck vom THF befreit und in 200 ml 15%-ige Kaliumcarbonatlösung eingerührt. Der entstehende feste Niederschlag wurde abgesaugt, getrocknet und anschließend säulenchromatographisch über Kieselgel aufgereinigt.

20 Ausbeute: 450.0 mg (72% der Theorie)

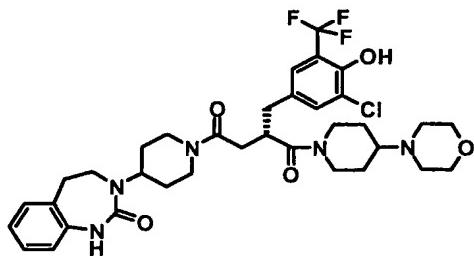
MS: $(M+H)^+ = 689 / 691$ (Cl)

R_f : 0.55 (DCM/MeOH/wäss. Ammoniak = 85/15/1.5)

Beispiel 9

25

(S)-2-(3-Chlor-4-hydroxy-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(4-morpholin-4-yl-piperidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butane-1,4-dion



(9a) 4-Hydroxy-3-trifluormethyl-benzoësäure

Eine Mischung aus 10.0 g (45.4 mmol) 4-Methoxy-3-trifluormethyl-benzoësäure und 5 75 g (649 mmol) Pyridin hydrochlorid wurden 5 Stunden bei 180°C unter Stickstoffbegasung gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend auf 1 L 10%-ige Zitronensäurelösung gegossen, mit 500 ml EtOAc extrahiert, die organische Phase mit 1L Wasser gewaschen, getrocknet und unter verminderterem Druck eingeengt.

Ausbeute: 11.7 g Rohprodukt

10 ESI-MS: (M+H)⁺ = 205

Retentionszeit HPLC: 6.1 min (Methode A)

(9b) 3-Chlor-4-hydroxy-5-trifluormethyl-benzoësäure

Eine Mischung aus 11.7 g (57 mmol) 4-Hydroxy-3-trifluormethyl-benzoësäure und 15 40 ml Essigsäure wurde unter Rühren bei 40°C Badtemperatur tropfenweise mit 5.15 ml (63 mmol) Sulfurylchlorid versetzt und 2 Stunden bei 40°C gerührt. Anschließend wurde nochmals 2.5 ml (31 mmol) Sulfurylchlorid zugegeben und 4 Stunden bei 60°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 300 ml Wasser gegossen und mit 200 ml EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde zweimal mit 500 ml Wasser gewaschen, getrocknet und unter verminderterem Druck eingeengt. Der Rückstand wurde mit 80 ml Petrolether verrührt, der Niederschlag abgesaugt, mit 20 ml Petrolether gewaschen und getrocknet.

20 Ausbeute: 7.7 g (56% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 239 / 241 (Cl)

25 Retentionszeit HPLC: 6.5 min (Methode A)

(9c) 2-Chlor-4-hydroxymethyl-6-trifluormethyl-phenol

7.7 g (32 mmol) 3-Chlor-4-hydroxy-5-trifluormethyl-benzoësäure gelöst in 100 ml THF wurden mit 5.76 g (36 mmol) Carbonyldiimidazol versetzt und 1 Stunde bei

40°C gerührt. Anschließend wurde die Mischung auf Raumtemperatur abgekühlt und unter Stickstoffatmosphäre langsam zu einer gerührten Lösung von 3.78 g (100 mmol) Natriumborhydrid in 40 ml Wasser zugegeben und weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 200 ml Wasser verdünnt, 5 mit 50 ml halbkonzentrierter Salzsäure angesäuert und zweimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter verminderem Druck eingeengt.

Ausbeute: 5.9 g (81% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 225 / 227$ (Cl)

10 R_f : 0.85 (EtOAc)

(9d) 3-Chlor-4-hydroxy-5-trifluormethyl- benzaldehyd

Zu der Mischung aus 5.90 g (26 mmol) 2-Chlor-4-hydroxymethyl-6-trifluormethyl-phenol und 100 ml Dichlormethan wurde unter Rühren, portionsweise 30.0 g (345 mmol) Mangandioxid zugegeben und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das 15 Reaktionsgemisch wurde von Feststoff abgesaugt, die Lösung unter verminderem Druck eingeengt und als Rohprodukt weiter umgesetzt.

(9e) 2-[1-(3-Chlor-4-hydroxy-5-trifluoromethyl-phenyl)-meth-(Z)-yilden]-bernstein-säure-1-methylester

Eine Mischung aus 3.0 g (14.4 mmol) 3-Chlor-4-hydroxy-5-trifluormethyl- benzaldehyd und 100 ml THF wurde mit 10.48 g (26.7 mmol) 3-(Triphenyl-λ₅-phosphanylidene)-pentanedisäure-monomethylester versetzt und 6 Tage bei 42°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter verminderem Druck eingeengt, der Rückstand 25 in Wasser und EtOAc aufgenommen. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen und dreimal mit 15%-iger Kaliumcarbonatlösung extrahiert. Die vereinigten wässerigen Extrakte wurden mit EtOAc gewaschen, mit 200 ml EtOAc versetzt und unter Rühren durch Zugabe von konz. Salsäure sauer gestellt. Die organische Phase wurde abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter 30 verminderem Druck eingeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (Fließmittel: PE/EtOAc = 1/1) aufgereinigt.

Ausbeute: 2.5 g (55% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 337 / 339$ (Cl)

R_f: 0.75 (EtOAc)

(9f) (S)-2-(3-Chlor-4-hydroxy-5-trifluormethyl-benzyl)-bernsteinsäure-1-methylester

2.3 g (6.7 mmol) 2-[1-(3-Chlor-4-hydroxy-5-trifluoromethyl-phenyl)-meth-(Z)-yilden]-

5 bernsteinsäure - 1-methylester wurde in einer entgasten Lösung von 30 ml Methanol und 2.5 ml Triethylamin gelöst und mit 100 mg (-)-1,2-Bis-((2R,5R)-2,5-diethyl-phospholano)benzol-(cyclooctadien)-rhodium-(I) Tetrafluoroborat versetzt. Die Reaktionslösung wurde 8 Stunden mit 50 bar Wasserstoff bei RT hydriert. Das Reaktionsgemisch wurde unter verminderterem Druck eingeengt, der Rückstand in 100 ml EtOAc gelöst und zweimal mit 70 ml 2-molarer Salzsäure gewaschen. Die organische Phase wurde anschließend dreimal mit 15%-iger Kaliumcarbonatlösung extrahiert, die vereinigten wässerigen Phasen mit konz. Salzsäure sauer gestellt und zweimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter verminderterem Druck eingeengt.

10 Ausbeute: 1.7 g (74% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 341 / 343 (Cl)

Retentionszeit HPLC: 7.1 min (Methode A)

(9g) (S)-2-(3-Chlor-4-hydroxy-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-

20 tetrahydro-benzo[d][1,3]diazepin-3-yl]-piperidin-1-yl]-butansäuremethylester

Eine Mischung aus 1.19 g (4.9 mmol) (S)-2-(3-Chlor-4-hydroxy-5-trifluormethyl-

benzyl)-bernsteinsäure-1-methylester, 1.56 g (4.9 mmol) TBTU, 0.73 ml (5.0 mmol) Triethylamin, 1.65 g (4.8 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[d][1,3]di-

25 azepin-2-on und 30 ml DMF wurde 12 Stunden bei RT gerührt. Das Reaktions-

gemisch wurde unter verminderterem Druck eingeengt, der Rückstand in 200 ml EtOAc aufgenommen, mit 200 ml 10%-iger Zitronensäurelösung und 50 ml gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet und unter verminderterem Druck eingeengt.

Ausbeute: 1.8 g (65% der Theorie)

30 ESI-MS: (M+H)⁺ = 568 / 570 (Cl)

Retentionszeit HPLC: 8.1 min (Methode A)

(9h) (S)-2-(3-Chlor-4-hydroxy-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure

1.8 g (S)-2-(3-Chloro-4-hydroxy-5-trifluoromethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäuremethylester gelöst in

5 50 ml THF, wurde mit einer Lösung von 115.2 mg (4.8 mmol) Lithiumhydroxid in 50 ml Wasser versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter verminderterem Druck eingeengt, mit 150 ml Wasser versetzt und mit 150 ml EtOAc gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit konz. Salzsäure sauer gestellt und mit 150 ml EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde abgetrennt, 10 getrocknet und unter verminderterem Druck eingeengt.

Ausbeute: 1.5 g (85% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 554 / 556$ (Cl)

Retentionszeit HPLC: 7.2 min (Methode A)

15 (9i) (S)-2-(3-Chlor-4-hydroxy-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(4-morpholin-4-yl-piperidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

Herstellung analog Beispiel (1g) aus 70 mg (0.126 mmol) (S)-2-(3-Chlor-4-hydroxy-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d][1,3]diazepin-3-

20 yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 22 mg (0.130 mmol) 4-Piperidin-4-yl-morpholin.

Ausbeute: 47 mg (53% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 706 / 708$ (Cl)

Retentionszeit HPLC: 6.0 min (Methode A)

25 Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die Herstellung pharmazeutischer Anwendungsformen, die als Wirkstoff eine beliebige Verbindung der allgemeinen Formel (I) enthalten:

Beispiel I:

30

Kapseln zur Pulverinhaltung mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

1 Kapsel zur Pulverinhalation enthält:

Wirkstoff 1.0 mg

Milchzucker 20.0 mg

Hartgelatinekapseln 50.0 mg

5 71.0 mg

Herstellungsverfahren:

Der Wirkstoff wird auf die für Inhalativa erforderliche Korngröße gemahlen. Der gemahlene Wirkstoff wird mit dem Milchzucker homogen gemischt. Die Mischung wird in Hartgelatinekapseln abgefüllt.

Beispiel II:

Inhalationslösung für Respimat® mit 1 mg Wirkstoff

15

Zusammensetzung:

1 Hub enthält:

Wirkstoff 1.0 mg

Benzalkoniumchlorid 0.002 mg

20 Dinatriumedetat 0.0075 mg

Wasser gereinigt ad 15.0 µl

Herstellungsverfahren:

25 Der Wirkstoff und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst und in Respimat®-Kartuschen abgefüllt.

Beispiel III:

30 Inhalationslösung für Vernebler mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

1 Fläschchen enthält:

Wirkstoff	0.1	g
Natriumchlorid	0.18	g
Benzalkoniumchlorid	0.002	g
Wasser gereinigt ad	20.0	ml

5

Herstellungsverfahren:

Wirkstoff, Natriumchlorid und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst.

Beispiel IV:

10

Treibgas-Dosieraerosol mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

1 Hub enthält:

15	Wirkstoff	1.0 mg
	Lecithin	0.1 %
	Treibgas ad	50.0 µl

Herstellungsverfahren:

- 20 Der mikronisierte Wirkstoff wird in dem Gemisch aus Lecithin und Treibgas homogen suspendiert. Die Suspension wird in einen Druckbehälter mit Dosierventil abgefüllt.

Beispiel V:

- 25 Nasalspray mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

Wirkstoff	1.0	mg
Natriumchlorid	0.9	mg
30 Benzalkoniumchlorid	0.025	mg
Dinatriumedetat	0.05	mg
Wasser gereinigt ad	0.1	ml

Herstellungsverfahren:

Der Wirkstoff und die Hilfsstoffe werden in Wasser gelöst und in ein entsprechendes Behältnis abgefüllt.

5 Beispiel VI:

Injektionslösung mit 5 mg Wirksubstanz pro 5 ml

Zusammensetzung:

10	Wirksubstanz	5 mg
	Glucose	250 mg
	Human-Serum-Albumin	10 mg
	Glykofurol	250 mg
	Wasser für Injektionszwecke ad	5 ml

15

Herstellung:

Glykofurol und Glucose in Wasser für Injektionszwecke auflösen (Wfl); Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; unter Stickstoff-Begasung in Ampullen abfüllen.

20

Beispiel VII:

Injektionslösung mit 100 mg Wirksubstanz pro 20 ml

25 Zusammensetzung:

	Wirksubstanz	100 mg
	Monokaliumdihydrogen-phosphat = KH_2PO_4	12 mg
	Dinatriumhydrogenphosphat = $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	2 mg
30	Natriumchlorid	180 mg
	Human-Serum-Albumin	50 mg
	Polysorbat 80	20 mg

Wasser für Injektionszwecke ad 20 ml

Herstellung:

Polysorbat 80, Natriumchlorid, Monokaliumdihydrogenphosphat und Dinatriumhydrogenphosphat in Wasser für Injektionszwecke (WfI) auflösen; Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit WfI auf Ansatzvolumen auffüllen; in Ampullen abfüllen.

Beispiel VIII:

10

Lyophilisat mit 10 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	10 mg
15 Mannit	300 mg
Human-Serum-Albumin	20 mg

Herstellung:

Mannit in Wasser für Injektionszwecke (WfI) auflösen; Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit WfI auf Ansatzvolumen auffüllen; in Vials abfüllen; gefriertrocknen.

Lösungsmittel für Lyophilisat:

Polysorbat 80 = Tween 80	20 mg
25 Mannit	200 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	10 ml

Herstellung:

Polysorbat 80 und Mannit in Wasser für Injektionszwecke (WfI) auflösen; in Ampullen abfüllen.

Beispiel IX:

Tabletten mit 20 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirksubstanz 20 mg

5 Lactose 120 mg

Maisstärke 40 mg

Magnesiumstearat 2 mg

Povidon K 25 18 mg

10 Herstellung:

Wirksubstanz, Lactose und Maisstärke homogen mischen; mit einer wässerigen Lösung von Povidon granulieren; mit Magnesiumstearat mischen; auf einer Tablettenpresse abpressen; Tabletengewicht 200 mg.

15 Beispiel X:

Kapseln mit 20 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

20 Wirksubstanz 20 mg

Maisstärke 80 mg

Kieselsäure. hochdispers 5 mg

Magnesiumstearat 2.5 mg

25 Herstellung:

Wirksubstanz, Maisstärke und Kieselsäure homogen mischen; mit Magnesiumstearat mischen; Mischung auf einer Kapselfüllmaschine in Hartgelatine-Kapseln Grösse 3 abfüllen.

30 Beispiel XI:

Zäpfchen mit 50 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirksubstanz 50 mg
Hartfett (Adeps solidus) q.s. ad 1700 mg

5 Herstellung:

Hartfett bei ca. 38°C aufschmelzen; gemahlene Wirksubstanz im geschmolzenen Hartfett homogen dispergieren; nach Abkühlen auf ca. 35°C in vorgekühlte Formen ausgiessen.

10 Beispiel XII:

Injektionslösung mit 10 mg Wirksubstanz pro 1 ml

Zusammensetzung:

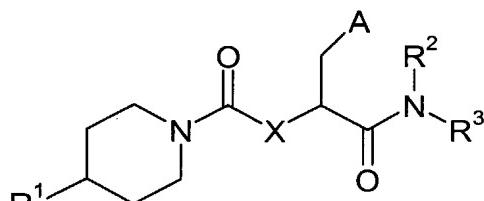
15 Wirksubstanz 10 mg
Mannitol 50 mg
Human-Serum-Albumin 10 mg
Wasser für Injektionszwecke ad 1 ml

20 Herstellung:

Mannitol in Wasser für Injektionszwecke auflösen (Wfl); Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; unter Stickstoff-Begasung in Ampullen abfüllen.

Patentansprüche

1. CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel

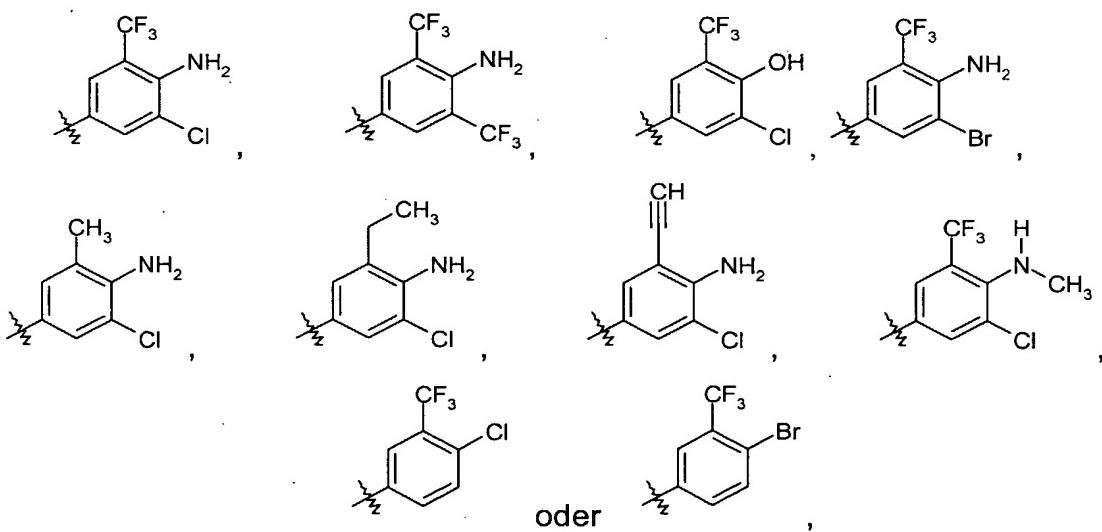


5

in der

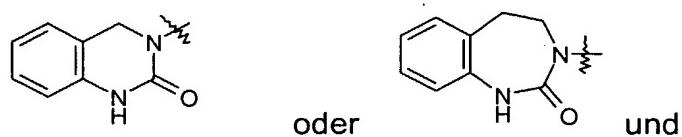
A einen Rest der Formel

10



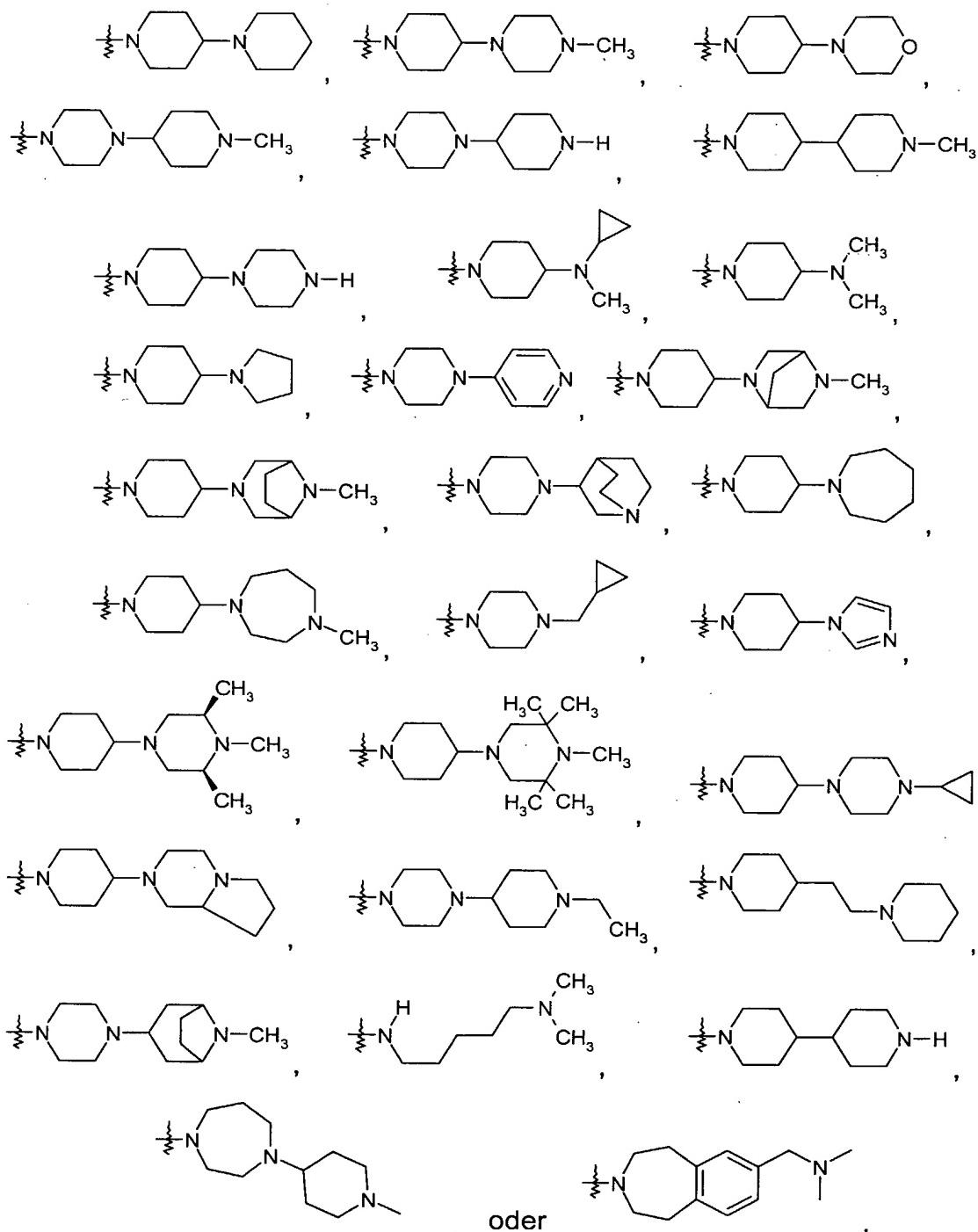
15 X ein Sauerstoffatom, eine Methylen- oder NH-Gruppe,

R¹ einen Rest der Formel



20

-NR²R³ einen Rest der Formel



15 bedeutet,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze.

2. Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, die in der
5 Tabelle der Beschreibung mit (1) bis (334) fortlaufend nummeriert sind,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze.

10 3. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1:

(1) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-2-[4-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-piperidin-1-yl]-ethylester,

15

(2) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(1-aza-bicyclo-[2.2.2]oct-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester,

20

(3) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(5-methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,

25

(4) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-(*R*)-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-(5-dimethylamino-pentylcarbamoyl)-ethylester,

30

(5) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-2-[4-((3*R*,5*S*)-3,4,5-trimethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-ethylester,

(6) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-2-[4-(3,3,4,5,5-pentamethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-ethylester,

5 (7) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-cyclopropyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,

10 (8) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-[1,4]diazepan-1-yl]-2-oxo-ethylester,

15 (9) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-(7-dimethylamino-methyl-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*]azepin-3-yl)-2-oxo-ethylester,

20 (10) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(cyclopropyl-methyl-amino)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,

(11) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(hexahydro-pyrrolo-[1,2-a]pyrazin-2-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,

25 (12) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(1-ethyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester,

30 (13) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester,

- (14) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,
- 5 (15) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-(4-cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethylester,
- 10 (16) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-(4-azepan-1-yl-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethylester,
- 15 (17) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-(4-morpholin-4-yl-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethylester,
- 20 (18) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-(4-imidazol-1-yl-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethylester,
- (19) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-{(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-cyclopropyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- 25 (20) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-(*R*)-1-(4-chlor-3-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,
- (21) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-(*R*)-1-(4-chlor-3-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester,

(22) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-[(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-methyl-benzyl)-2-(4-cyclopropyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,

5 (23) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-[(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-methyl-benzyl)-2-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,

10 (24) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-{(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-ethinyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

15 (25) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-{(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-ethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

20 (26) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-cyclopropyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butane-1,4-dion,

25 (27) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(cyclopropyl-methyl-amino)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

30 (28) (*S*)-2-(3-Chlor-4-hydroxy-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(4-morpholin-4-yl-piperidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butane-1,4-dion,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren
30 Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze.

4. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 mit anorganischen oder organischen Säuren.

5. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 4 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

5

6. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur akuten und prophylaktischen Behandlung von Kopfschmerzen, insbesondere Migräne- bzw. Cluster-Kopfschmerz.

10 7. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von nicht-insulinabhängigem Diabetes-mellitus (NIDDM).

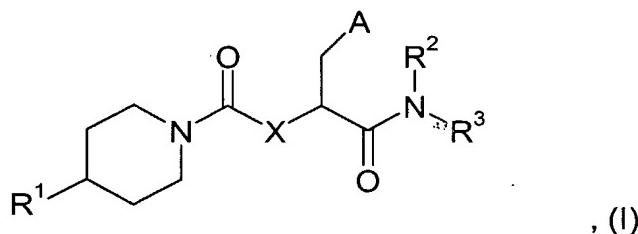
15 8. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von CRPS1 (complex regional pain syndrome), von cardiovaskulären Erkrankungen, von Morphintoleranz, von Chlostritumtoxin-bedingten Durchfallerkrankungen, von Erkrankungen der Haut, insbesondere von thermischen und strahlungsbedingten Schäden inklusive Sonnenbrand, von entzündlichen Erkrankungen wie insbesondere entzündlicher Gelenkerkrankungen wie Arthritis, von neurogenen Entzündungen der oralen Mucosa, von entzündlichen Lungenerkrankungen, von allergischer Rhinitis, von Asthma, von Erkrankungen, die mit einer überschießenden Gefäßerweiterung und dadurch bedingter verringelter Gefäßdurchblutung, wie insbesondere Schock oder Sepsis, einhergeht, zur Linderung von Schmerzzuständen im allgemeinen oder zu präventiven oder akut therapeutischen Beeinflussung der durch Gefäßerweiterung und erhöhten Blutfluss verursachten Symptomatik von Hitzewallungen menopausaler, östrogendefizienter Frauen sowie hormonbehandelter Prostatakarzinompatienten.

20 9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass auf nichtchemischem Weg eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass

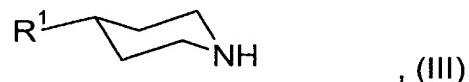
- (a) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel

5



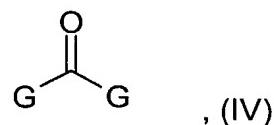
in der X das Sauerstoffatom oder die NH-Gruppe bedeutet und A und R¹ bis R³ wie in Anspruch 1 definiert sind, ein Piperidin der allgemeinen Formel

10



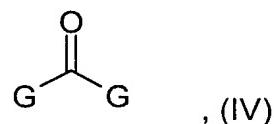
in der R¹ wie in Anspruch 1 definiert ist,

- 15 (i) mit einem Kohlensäurederivat der allgemeinen Formel



20 in der G eine nucleofuge Gruppe bedeutet, die gleich oder verschieden sein kann, mit der Maßgabe, dass X die NH-Gruppe darstellt, oder

- (ii) mit einem Kohlensäurederivat der allgemeinen Formel

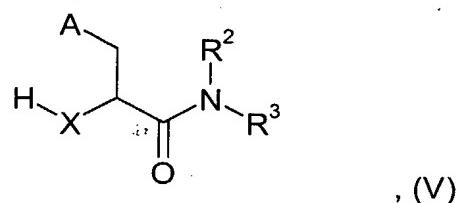


25

in der G eine nucleofuge Gruppe, die gleich oder verschieden sein kann, bedeutet, mit der Maßgabe, dass X das Sauerstoffatom bedeutet,

und mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

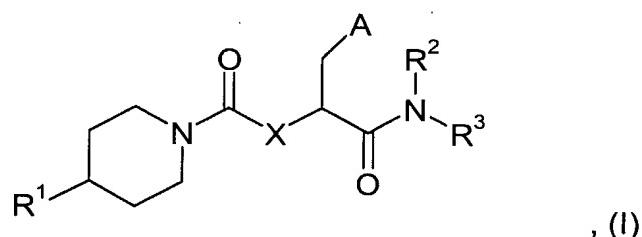
5



in der X das Sauerstoffatom oder eine NH-Gruppe bedeutet und A, R² und R³ wie in Anspruch 1 definiert sind, mit der Maßgabe, dass R² und R³ keine weitere freie, ungeschützte, primäre oder sekundäre aliphatische Aminofunktion enthalten, umgesetzt wird; oder

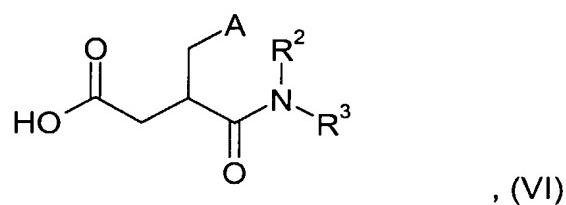
(b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel

15

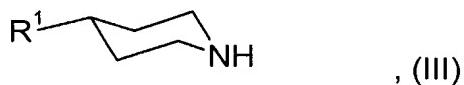


in der X die Methylengruppe bedeutet und A und R¹ bis R³ wie in Anspruch 1 definiert sind, mit der Maßgabe, dass keine weitere freie, ungeschützte, primäre oder sekundäre aliphatische Aminofunktion enthalten ist, eine Carbonsäure der allgemeinen Formel

, (VI)



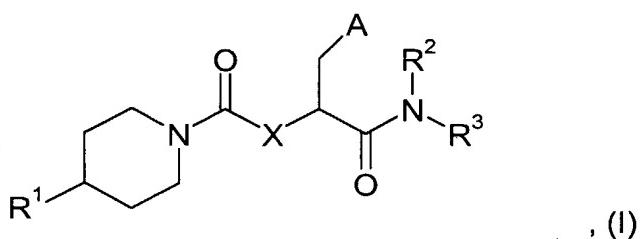
in der A, R² und R³ wie in Anspruch 1 definiert sind, mit einem Piperidin der allgemeinen Formel



5

in der R¹ wie in Anspruch 1 definiert ist, gekuppelt wird; oder

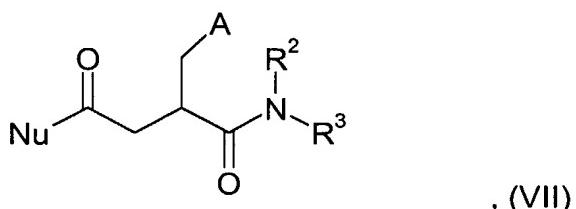
(c) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel



10

in der X die Methylengruppe bedeutet und A und R¹ bis R³ wie in Anspruch 1 definiert sind, mit der Maßgabe, dass diese Gruppen kein freies, ungeschütztes, primäres oder sekundäres Amin enthalten, eine Verbindung der allgemeinen Formel

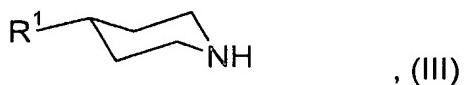
15



20

in der A, R² und R³ wie in Anspruch 1 definiert sind, mit der Maßgabe, dass R² und R³ kein freies, ungeschütztes, primäres oder sekundäres Amin enthalten, und Nu eine Austrittsgruppe bedeutet,

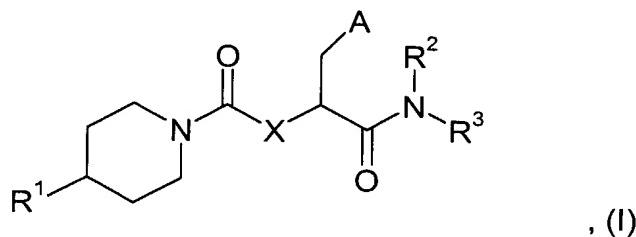
mit einem Piperidin der allgemeinen Formel



in der R¹ wie in Anspruch 1 definiert ist, gekuppelt wird; oder

(d) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel

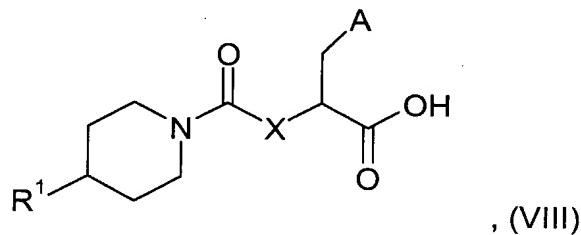
5



, (I)

in der A, X und R¹ bis R³ wie in Anspruch 1 definiert sind, eine Carbonsäure der allgemeinen Formel

10



, (VIII)

in der A, X und R¹ wie in Anspruch 1 definiert sind, mit einem Amin der allgemeinen Formel HNR²R³, in der R² und R³ wie in Anspruch 1 sind, mit der Maßgabe, dass sie
15 keine weitere freie, ungeschützte, primäre oder sekundäre aliphatische Amino-funktion enthalten, gekuppelt wird, und

erforderlichenfalls ein bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen verwendeter Schutzrest wieder abgespalten wird und/oder

20

gegebenenfalls verwendete Präcursorfunktionen in einer so erhaltenen Verbindung abgewandelt werden und/oder

gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel (I) in ihre
25 Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel (I) in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze übergeführt wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/003741

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7	C07D401/14	C07D471/10	C07D513/04	C07D453/04	C07D401/04
	C07D451/04	C07D471/04	C07D495/04	C07D487/08	A61K31/4545
	A61P25/06				

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2004/037810 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA G.M.B.H. & CO. K.-G., GERMANY) 6 May 2004 (2004-05-06) the whole document -----	1-10
Y	WO 98/11128 A1 (KARL THOMAE G.M.B.H., GERMANY) 19 March 1998 (1998-03-19) the whole document -----	1-10
Y	WO 01/32649 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG; RUDOLF, KLAUS; EBERLEIN, WOLFGANG; ENG) 10 May 2001 (2001-05-10) the whole document -----	1-10
P, Y	WO 2004/063171 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG, GERMANY) 29 July 2004 (2004-07-29) the whole document -----	1-10
		-/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 July 2005

Date of mailing of the international search report

09/08/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Zellner, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/003741

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,Y	WO 2004/037811 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM, GERMANY) 6 May 2004 (2004-05-06) the whole document -----	1-10
A	WO 2004/000289 A2 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG, GERMANY) 31 December 2003 (2003-12-31) the whole document -----	1-10
A	WO 03/070753 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG; TRUNK, MICHAEL; WEILER, CLA) 28 August 2003 (2003-08-28) the whole document -----	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/003741

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 2004037810	A1	06-05-2004	DE AU	10250080 A1 2003276156 A1		13-05-2004 13-05-2004
WO 9811128	A1	19-03-1998	DE DE AT AU AU BG BG BR CA CN CZ DE DK EA EE EP EP ES HK HR ID JP JP JP NO NZ PL PT SI SK TR TW TW US US ZA HU KR UA	19636623 A1 19720011 A1 266673 T 721035 B2 4119697 A 64214 B1 103250 A 9712023 A 2262818 A1 1230196 A ,C 9900823 A3 59711622 D1 927192 T3 4037 B1 9900115 A 1440976 A1 0927192 A1 2221691 T3 1021192 A1 970481 A1 21045 A 3483893 B2 2000505100 T 2003300959 A 991130 A 334543 A 331989 A1 927192 T 927192 T1 29799 A3 9900537 T2 477792 B 498076 B 6344449 B1 2001036946 A1 9708083 A 9904501 A2 2000044040 A 68338-C2		12-03-1998 19-11-1998 15-05-2004 22-06-2000 02-04-1998 31-05-2004 31-05-2000 31-08-1999 19-03-1998 29-09-1999 16-06-1999 17-06-2004 13-09-2004 25-12-2003 15-10-1999 28-07-2004 07-07-1999 01-01-2005 30-04-2004 31-08-1998 08-04-1999 06-01-2004 25-04-2000 21-10-2003 05-05-1999 23-06-2000 16-08-1999 30-09-2004 31-10-2004 13-03-2000 21-07-1999 01-03-2002 11-08-2002 05-02-2002 01-11-2001 17-12-1999 28-04-2000 15-07-2000 15-08-2000
WO 0132649	A	10-05-2001	DE AU CA WO EP JP MX	19952146 A1 1515301 A 2387613 A1 0132649 A1 1228060 A1 2003513088 T PA02004271 A		07-06-2001 14-05-2001 10-05-2001 10-05-2001 07-08-2002 08-04-2003 31-10-2002
WO 2004063171	A1	29-07-2004	DE US	10300973 A1 2004192729 A1		22-07-2004 30-09-2004
WO 2004037811	A1	06-05-2004	DE AU US	10250082 A1 2003276157 A1 2004132716 A1		13-05-2004 13-05-2004 08-07-2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP2005/003741

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 2004000289	A2	31-12-2003	DE	10227294 A1		08-01-2004
			AU	2003246414 A1		06-01-2004
			CA	2487716 A1		31-12-2003
			EP	1517674 A2		30-03-2005
			US	2004076587 A1		22-04-2004
<hr/>						
WO 03070753	A	28-08-2003	DE	10206770 A1		28-08-2003
			AU	2003208853 A1		09-09-2003
			CA	2476711 A1		28-08-2003
			WO	03070753 A1		28-08-2003
			EP	1478382 A1		24-11-2004
			US	2005147568 A1		07-07-2005
			US	2003191068 A1		09-10-2003

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/003741

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7	C07D401/14	C07D471/10	C07D513/04	C07D453/04	C07D401/04
	C07D451/04	C07D471/04	C07D495/04	C07D487/08	A61K31/4545
	A61P25/06				

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, PAJ, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beir. Anspruch Nr.
P, X	WO 2004/037810 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA G.M.B.H. & CO. K.-G., GERMANY) 6. Mai 2004 (2004-05-06) das ganze Dokument -----	1-10
Y	WO 98/11128 A1 (KARL THOMAE G.M.B.H., GERMANY) 19. März 1998 (1998-03-19) das ganze Dokument -----	1-10
Y	WO 01/32649 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG; RUDOLF, KLAUS; EBERLEIN, WOLFGANG; ENG) 10. Mai 2001 (2001-05-10) das ganze Dokument -----	1-10
P, Y	WO 2004/063171 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG, GERMANY) 29. Juli 2004 (2004-07-29) das ganze Dokument ----- -/-	1-10



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmelde datum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmelde datum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmelde datum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

29. Juli 2005

09/08/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Zellner, A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/003741

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, Y	WO 2004/037811 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM, GERMANY) 6. Mai 2004 (2004-05-06) das ganze Dokument -----	1-10
A	WO 2004/000289 A2 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG, GERMANY) 31. Dezember 2003 (2003-12-31) das ganze Dokument -----	1-10
A	WO 03/070753 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG; TRUNK, MICHAEL; WEILER, CLA) 28. August 2003 (2003-08-28) das ganze Dokument -----	1-10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/003741

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung	
WO 2004037810	A1	06-05-2004	DE AU	10250080 A1 2003276156 A1		13-05-2004 13-05-2004	
WO 9811128	A1	19-03-1998	DE DE AT AU AU BG BG BR CA CN CZ DE DK EA EE EP EP ES HK HR ID JP JP JP NO NZ PL PT SI SK TR TW TW US US ZA HU KR UA	19636623 A1 19720011 A1 266673 T 721035 B2 4119697 A 64214 B1 103250 A 9712023 A 2262818 A1 1230196 A , C 9900823 A3 59711622 D1 927192 T3 4037 B1 9900115 A 1440976 A1 0927192 A1 2221691 T3 1021192 A1 970481 A1 21045 A 3483893 B2 2000505100 T 2003300959 A 991130 A 334543 A 331989 A1 927192 T 927192 T1 29799 A3 9900537 T2 477792 B 498076 B 6344449 B1 2001036946 A1 9708083 A 9904501 A2 2000044040 A 68338 C2		12-03-1998 19-11-1998 15-05-2004 22-06-2000 02-04-1998 31-05-2004 31-05-2000 31-08-1999 19-03-1998 29-09-1999 16-06-1999 17-06-2004 13-09-2004 25-12-2003 15-10-1999 28-07-2004 07-07-1999 01-01-2005 30-04-2004 31-08-1998 08-04-1999 06-01-2004 25-04-2000 21-10-2003 05-05-1999 23-06-2000 16-08-1999 30-09-2004 31-10-2004 13-03-2000 21-07-1999 01-03-2002 11-08-2002 05-02-2002 01-11-2001 17-12-1999 28-04-2000 15-07-2000 15-08-2000	
WO 0132649	A	10-05-2001	DE AU CA WO EP JP MX	19952146 A1 1515301 A 2387613 A1 0132649 A1 1228060 A1 2003513088 T PA02004271 A		07-06-2001 14-05-2001 10-05-2001 10-05-2001 07-08-2002 08-04-2003 31-10-2002	
WO 2004063171	A1	29-07-2004	DE US	10300973 A1 2004192729 A1		22-07-2004 30-09-2004	
WO 2004037811	A1	06-05-2004	DE AU US	10250082 A1 2003276157 A1 2004132716 A1		13-05-2004 13-05-2004 08-07-2004	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/003741

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2004000289	A2 31-12-2003	DE 10227294 A1 AU 2003246414 A1 CA 2487716 A1 EP 1517674 A2 US 2004076587 A1	08-01-2004 06-01-2004 31-12-2003 30-03-2005 22-04-2004
WO 03070753	A 28-08-2003	DE 10206770 A1 AU 2003208853 A1 CA 2476711 A1 WO 03070753 A1 EP 1478382 A1 US 2005147568 A1 US 2003191068 A1	28-08-2003 09-09-2003 28-08-2003 28-08-2003 24-11-2004 07-07-2005 09-10-2003